

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2007年2月22日 (22.02.2007)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2007/020935 A1

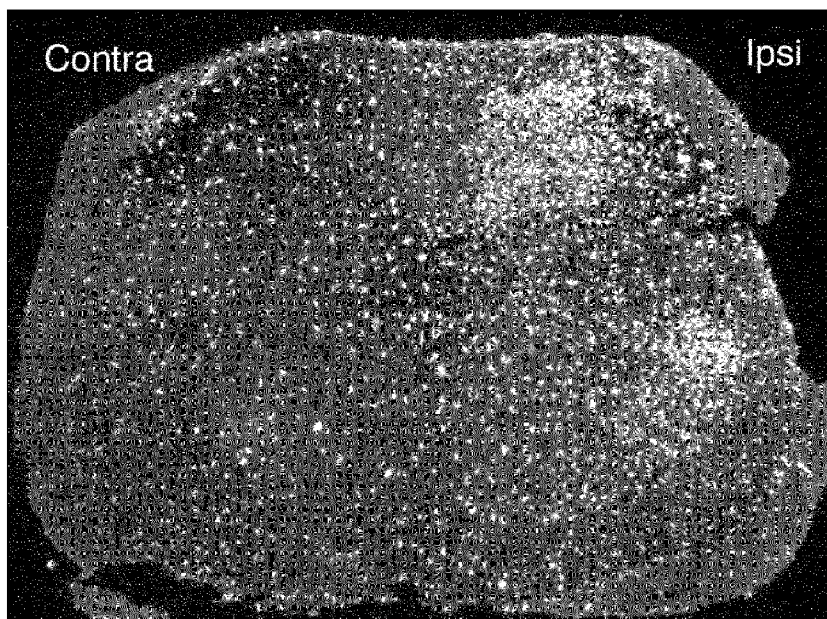
- (51) 国際特許分類:  

<i>A61K 45/00</i> (2006.01)	<i>A61K 39/395</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4152</i> (2006.01)	<i>A61K 48/00</i> (2006.01)
<i>A61K 31/42</i> (2006.01)	<i>A61P 13/00</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4365</i> (2006.01)	<i>A61P 17/00</i> (2006.01)
<i>A61K 31/519</i> (2006.01)	<i>A61P 25/04</i> (2006.01)
<i>A61K 31/52</i> (2006.01)	<i>A61P 31/18</i> (2006.01)
<i>A61K 31/7088</i> (2006.01)	<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
<i>A61K 38/43</i> (2006.01)	<i>A61P 43/00</i> (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/316081
- (22) 国際出願日: 2006年8月16日 (16.08.2006)
- (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2005-236509 2005年8月17日 (17.08.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町二丁目1番5号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 野口 光一 (NOGUCHI, Koichi) [JP/JP]; 〒6620884 兵庫県西宮市上ヶ原十番町2-30-308 Hyogo (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, 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

[続葉有]

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR PAIN COMPRISING P2Y<sub>12</sub> RECEPTOR AND/OR P2Y<sub>14</sub> RECEPTOR BLOCKER

(54) 発明の名称: P2Y<sub>12</sub> 受容体および/またはP2Y<sub>14</sub> 受容体ブロッカーを含有してなる疼痛治療剤



(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a therapeutic agent for pain. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] A preventive agent, a therapeutic agent and/or an agent for inhibiting symptom development for pain comprising a P2Y<sub>12</sub> receptor and/or P2Y<sub>14</sub> receptor blocker. By administering the P2Y<sub>12</sub> receptor and/or P2Y<sub>14</sub> receptor blocker, pain, particularly neuropathic pain, for example, cancer pain, postherpetic pain, diabetic pain, HIV related neuropathic pain, pain caused by stone, neuralgia, orofacial pain or pain in disease such as hyperalgesia can be significantly improved.

[続葉有]

WO 2007/020935 A1



OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

---

(57) 要約: [課題] 疼痛治療剤の提供。 [解決手段] P2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体ブロッカーを含有してなる疼痛の予防、治療および/または症状進展抑制剤。P2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体ブロッカーを投与することにより、疼痛、特に神経因性疼痛、例えば、癌性疼痛、帯状疱疹後疼痛、糖尿病性疼痛、HIV関連神経因性疼痛、結石誘発疼痛、神経痛、口腔顔面痛、または痛覚過敏等の疾患における疼痛を顕著に改善することができる。

## 明 細 書

P2Y<sub>12</sub> 受容体および／またはP2Y<sub>14</sub> 受容体ブロッカーを含有してなる疼痛治療剤

## 技術分野

[0001] 本発明は、P2Y<sub>12</sub> 受容体および／またはP2Y<sub>14</sub> 受容体ブロッカーを含有してなる、(1)疼痛の予防、治療および／または症状進展抑制剤、(2)P2Y<sub>12</sub> 受容体および／またはP2Y<sub>14</sub> 受容体陽性細胞抑制剤、および(3)P2Y<sub>12</sub> 受容体および／またはP2Y<sub>14</sub> 受容体抑制剤等に関する。

## 背景技術

[0002] 1994年の国際疼痛学会(IASP: International Association for the Study of Pain)において発表された「慢性疼痛の分類(Classification of Chronic Pain)」によれば、「痛み(疼痛)」とは、「組織の損傷を惹き起こす、或いは損傷を惹き起こす可能性のある時に生じる不快な感覚や不快な情動を伴う体験、或いはそのような損傷が生じているように表現される不快な感覚や不快な情動を伴う体験(An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms such damage)」と定義されている。

[0003] 疼痛は主に、(1)侵害受容器が持続的に刺激されて生じると考えられる「侵害受容性疼痛」、(2)疼痛伝達・抑制機構にかかわる神経線維の働きに異常をきたした結果である「神経因性疼痛」、および(3)感情・情動面に重きがおかれる「心因性疼痛」に分類される。

[0004] このうち、神経因性疼痛は、末梢または中枢神経系の機能異常の結果として生じる難治性の疼痛であり、例えば、末梢神経、神経叢または神経周囲軟組織への圧迫、外傷または傷害、中枢性の体性感覚経路(例えば、脊髄、脳幹、視床または皮質レベルでの上行体性感覚経路等)への傷害等が原因と考えられている。具体的には、神経変性疾患、骨変性疾患、代謝異常疾患(例えば、糖尿病等)、癌、感染、炎症、虚血、外科的手術、外傷、放射線治療、抗ガン剤の投与等によっても起こりうる。

[0005] 神経因性疼痛の発症のメカニズムは不明な点が多いが、ある種のイオンチャネル

の新規発現に起因する知覚神経の自然発火、脊髄の種々の層への知覚神経線維の発出、および知覚神経および脊髄における様々な神経伝達物質および受容体の発現の変化を含むと考えられている。神経因性疼痛の代表的な症状には、アロディニア (Allodynia)、痛覚過敏 (Hyperalgesia) または感覚過敏 (Hyperesthesia) 等がある。これらの症状は、「焼け付くような」、「針で刺されるような」または「電気ショックのような」等と表現される特徴的な痛みを呈する。神経因性疼痛には通常の侵害受容性疼痛に有効である鎮痛薬はもとより、麻薬性鎮痛薬等でさえも効きにくいことが知られている (The Lancet, 353, 1959-1966, 1999)。例えば、モルヒネは侵害性疼痛に対して強力な鎮痛作用を有するが、神経因性疼痛に対しては十分な効果を示さないことが知られている。また、このモルヒネによる不十分な鎮痛作用が神経因性疼痛の大きな特徴となることから、その診断にも用いられている (医学のあゆみ, 189 (10), 751-755, 1999)。モルヒネが神経因性疼痛に効果が無い理由としては、神経障害により神経の機能的・形態的な変化が起こって抑制性ニューロンが変性したり、オピオイド受容体が減少したためと考えられている (最新 脳と神経科学シリーズ, 第 6 巻, 「痛みの神経科学」, メジカルビュー社, 97, 1997)。

[0006] 前記したように、アロディニアは、神経因性疼痛の代表的な症状の一つである。アロディニアとは、正常なヒトでは痛みと感じない程度の刺激を痛みとして感じる状態をいい、アロディニアでは軽い接触や圧迫、適度の温熱や冷却等の非侵害刺激により痛みが惹き起こされる。すなわち、感覚反応の質的な転換がある点、および、その閾値自体が低下している点がアロディニアの基本的な特性と考えられている。神経因性疼痛の代表例である帯状疱疹後疼痛では、87%の患者にアロディニアが確認されており、また、帯状疱疹後疼痛の痛みの強さはアロディニアの度合いに比例しているとされている。アロディニアは、帯状疱疹後疼痛をはじめとする神経因性疼痛において、患者のQOLを著しく低下させる症状であることから、極めて重要な治療対象であるとして注目されている。

[0007] 現在、神経因性疼痛の治療法としては、神経ブロックや、脊髄硬膜外電気刺激等の神経外科的治療 (医学のあゆみ, 189 (10), 757-762, 1999)、ガバペンチンやプレガリン等のガバペンチノイド、ジコノタイド等のN型カルシウムチャネル阻害薬、三

環系抗うつ薬(臨床と薬物治療, 18 (7), 643-646, 1999)、抗てんかん薬、局所麻酔薬、バクロフェン等が用いられている。しかしながら、安全で有効な治療法は未だ確立しておらず、神経因性疼痛に有効な治療剤の開発が切望されている。

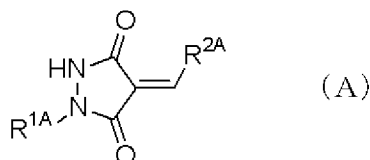
[0008] 一方、プリン受容体には、アデノシンをリガンドとするP1受容体と、アデノシン-5'-三リン酸(ATP)やアデノシン-5'-二リン酸(ADP)をリガンドとするP2受容体があることが知られている。P2受容体はさらに、受容体蛋白質自体がイオンチャネルを構成するイオンチャネル型のもの(P2X受容体)と、G蛋白質を活性化して機能する代謝調節型(P2Y受容体)とに分類され、それぞれがさらに数種類のサブタイプに分類される。

[0009] P2受容体のなかでも、P2X<sub>2</sub>、P2X<sub>3</sub>、P2X<sub>4</sub>、P2Y<sub>1</sub>、およびP2Y<sub>2</sub>といった受容体は、痛みと関連があることが示唆されている。例えば、ラットの第5腰髄神経を結紮後切断した神経因性疼痛モデルにおいては、脊髄後角のミクログリアにP2X<sub>4</sub>受容体が発現するが、P2X<sub>4</sub>を阻害する2'-3'-O-(2, 4, 6-トリニトロフェニル)アデノシン-5'-三リン酸(TNP-ATP)を投与して、その受容体への刺激を遮断するとアロディニアをほぼ完全に抑制することができること、また、TNP-ATPのかわりにP2X<sub>4</sub>を阻害しないピリドキサルフォスフェイト-6-アゾフェニル-2', 4'-ジスルホン酸(PPADS)を投与するとアロディニアの抑制効果は見られないことが報告されている(Nature, 242, 778-783, 2003)。

[0010] また、P2Y<sub>1</sub>やP2Y<sub>2</sub>といった、G<sub>q/11</sub>と共役したP2Y受容体サブタイプが、バニロイド受容体TRPV1による痛みを増強すること(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98, 6951-6956, 2001; J. Neurosci., 23, 6058-6062, 2003)、さらに、C-繊維に発現するP2Y<sub>2</sub>受容体刺激によりアロディニアが発症すること(Folia Pharmacol.Jpn., 124, 228-233, 2004)が報告されている。

[0011] 一方、幾つかの化合物がP2Y<sub>12</sub>受容体拮抗作用を有していることが報告されている。例えば、一般式(A)

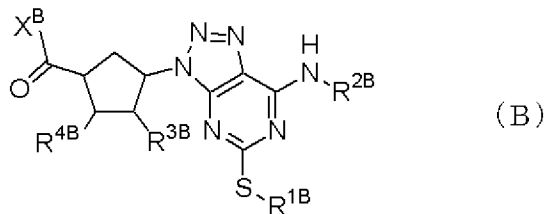
[0012] [化1]



[0013] [式中、式 $R^{1A}$ は、水素原子、置換されていてもよい、アルキル、シクロアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、またはアルカノイルを表し、 $R^{2A}$ は、アリーールまたはヘテロアリーールを表す。]で示される化合物、その幾何異性体、その互変異性体、その塩、そのエステル、またはそのプロドラッグ等が、 $P_{2Y_{12}}$ 受容体拮抗作用を示し、例えば、末梢血管疾患、心血管疾患、脳血管疾患、または血小板凝集が関与する状態等の予防および/または治療に有用である旨が記載されている(例えば、国際公開第2005/000281号パンフレット(特許文献1)参照)。

[0014] また、一般式(B)

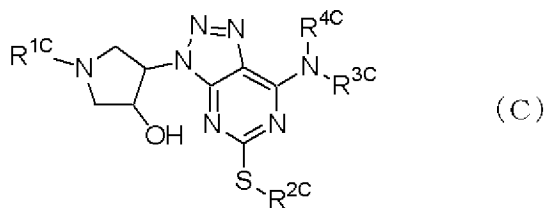
[0015] [化2]



[0016] [式中、 $R^{1B}$ は、置換されていてもよい、C1~6アルキル、C3~8シクロアルキル、またはフェニル等を表し、 $R^{2B}$ は、置換されていてもよいC1~8アルキル等を表し、 $R^{3B}$ および $R^{4B}$ の何れか一方は、水素原子を表し、他方はヒドロキシを表し、 $X^B$ は、OHまたは $NHR^{5B}$ 等を表す。ただし、式中の記号は必要な部分のみ抜粋した。]で示される化合物、その塩、またはその溶媒和物が、 $P_{2T}$ 受容体( $P_{2Y_{12}}$ 受容体の旧名)拮抗作用を示し、例えば、血小板凝集疾患等の治療に有用である旨が記載されている(例えば、国際公開第99/05144号パンフレット(特許文献2)参照)。

[0017] また、一般式(C)

[0018] [化3]

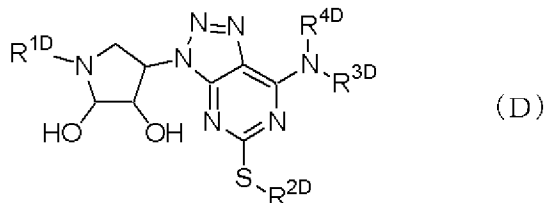


[0019] [式中、 $R^{1C}$ は、H、 $CH_2$ 、 $R^{5C}$ 、または $COR^{6C}$ 等を表し、 $R^{2C}$ は、置換されていてもよい

C1～6アルキルまたはC1～6アルケニル等を表し、R<sup>3C</sup>は、置換されていてもよいC3～8シクロアルキルを表し、R<sup>4C</sup>は、Hまたはハロゲン原子で置換されていてもよいC1～6アルキル等を表す。ただし、式中の記号は必要な部分のみ抜粋した。]で示される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物が、P<sub>2T</sub>受容体拮抗作用を示し、例えば、心筋梗塞、血栓性脳卒中、一過性虚血発作、または末梢血管疾患等の予防および/または治療に有用である旨が記載されている(例えば、国際公開第01/19826号パンフレット(特許文献3)参照)。

[0020] また、一般式(D)

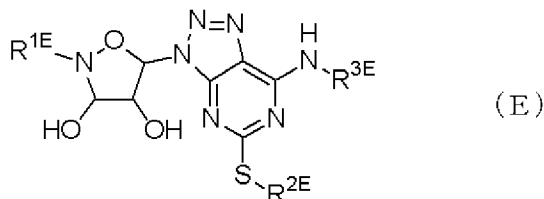
[0021] [化4]



[0022] [式中、R<sup>1D</sup>は、OR<sup>5D</sup>またはCH<sub>2</sub>R<sup>6D</sup>等を表し、R<sup>2D</sup>は、C1～6アルキルまたはC1～6ハロアルキルを表し、R<sup>3D</sup>は、置換されていてもよいC3～6シクロアルキル等を表し、R<sup>4D</sup>は、C1～6アルキルを表す。ただし、式中の記号は必要な部分のみ抜粋した。]で示される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物が、P<sub>2T</sub>受容体拮抗作用を示し、例えば、心筋梗塞、血栓性脳卒中、一過性虚血発作、または末梢血管疾患等の予防および/または治療に有用である旨が記載されている(例えば、国際公開第01/36421号パンフレット(特許文献4)参照)。

[0023] また、一般式(E)

[0024] [化5]

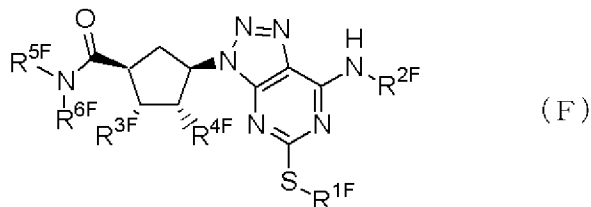


[0025] [式中、R<sup>1E</sup>は、OHまたはCOR<sup>4E</sup>で置換されたC1～6アルキル等を表し、R<sup>2E</sup>は、C1～6アルキルまたはC1～6ハロアルキルを表し、R<sup>3E</sup>は、置換されていてもよいC3～6シクロアルキル等を表す。ただし、式中の記号は必要な部分のみ抜粋した。]で示さ

れる化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物が、 $P_{2T}$  受容体拮抗作用を示し、例えば、心筋梗塞、血栓性脳卒中、一過性虚血発作、または末梢血管疾患等の予防および/または治療に有用である旨が記載されている(例えば、国際公開第01/36438号パンフレット(特許文献5)参照)。

[0026] また、一般式(F)

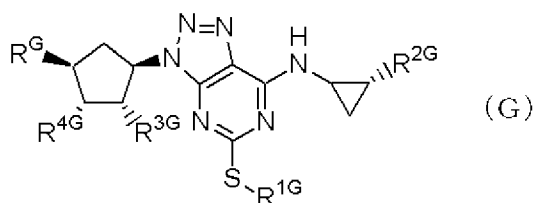
[0027] [化6]



[0028] [式中、 $R^{1F}$ は、置換されていてもよい、C1~6アルキル、C2~6アルケニル、C2~6アルキニル、C3~8シクロアルキル、アリール、またはチエニル等を表し、 $R^{2F}$ は、置換されていてもよい、C1~8アルキル、C2~8アルケニル、C2~8アルキニル、またはC3~8シクロアルキル等を表し、 $R^{3F}$ および $R^{4F}$ は、ともにヒドロキシを表し、 $R^{5F}$ は、水素原子またはC1~6アルキルを表し、 $R^{6F}$ は、置換されていてもよいC1~6アルキル等を表す。ただし、式中の記号は必要な部分のみ抜粋した。]で示される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物が、 $P_{2T}$  受容体拮抗作用を示し、例えば、狭心症、心筋梗塞等の予防および/または治療に有用である旨が記載されている(例えば、国際公開第99/41254号パンフレット(特許文献6)参照)。

[0029] また、一般式(G)

[0030] [化7]



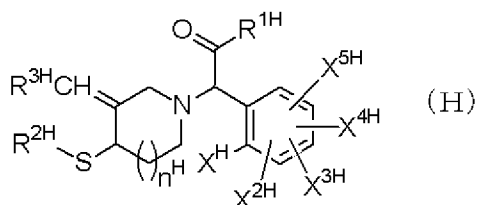
[0031] [式中、 $R^{1G}$ は、置換されていてもよいC3~5アルキル等を表し、 $R^{2G}$ は、フッ素原子で置換されていてもよいフェニル等を表し、 $R^{3G}$ および $R^{4G}$ は、ともにヒドロキシを表し、 $R^G$ は、 $X^G OH$ を表し、 $X^G$ は $CH_2$ 、 $OCH_2 CH_2$ 、または結合手等を表す。ただし、式中の記号は必要な部分のみ抜粋した。]で示される化合物、その塩、またはそれらの溶



媒和物が、P<sub>2T</sub>受容体拮抗作用を示し、例えば、心筋梗塞、血栓性脳卒中、一過性虚血発作、または末梢血管疾患等の予防および／または治療に有用である旨が記載されている(例えば、国際公開第00/34283号パンフレット(特許文献7)参照)。

[0032] また、一般式(H)

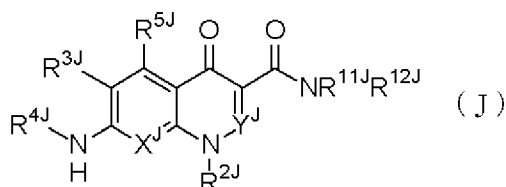
[0033] [化8]



[0034] [式中、R<sup>1H</sup>は、水素原子、置換されていてもよい、C1～6アルキル基、C3～6シクロアルキル基、C1～6アルコキシ基、またはC6～10アリアル基等を表し、R<sup>2H</sup>は、水素原子、C1～7アルカノイル基、C7～11アリアルカルボニル基、C6～10アリアルスルホニル基、C7～16アルキルアリアルスルホニル基、C1～6アルキルスルファニル基等を表し、R<sup>3H</sup>は、置換されていてもよいC6～10アリアル基、ヘテロアリアル基等を表し、X<sup>1H</sup>、X<sup>2H</sup>、X<sup>3H</sup>、X<sup>4H</sup>、およびX<sup>5H</sup>は、独立して水素原子、ハロゲン原子等を表し、n<sup>H</sup>は0乃至2の整数を表す。ただし、式中の記号は必要な部分のみ抜粋した。]で示される化合物、その薬理学上許容される塩、およびそのプロドラッグが、ADP受容体拮抗作用を有し、血栓塞栓形成疾患等の予防または治療に有用である旨が記載されている(例えば、特開2005-179350号公報(特許文献8)参照)。

[0035] また、一般式(J)

[0036] [化9]



[0037] [式中、X<sup>J</sup>は、C-R<sup>7J</sup>またはNを表し、Y<sup>J</sup>は、C-R<sup>6J</sup>またはNを表し、R<sup>11J</sup>は、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、または置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよいアミノを表し、R<sup>12J</sup>は、水素原子、またはそれぞれ置換されていてもよい、低級アルキルもしくはアリアルを表し、R<sup>11J</sup>とR<sup>12J</sup>は、隣接する窒素原子と

一体となって、置換されていてもよい環状アミノを形成してもよく、 $R^{2j}$ は、それぞれ置換されていてもよい、低級アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロ環を表し、 $R^{3j}$ は、ハロゲン、低級アルキル、または-O-低級アルキルを表し、 $R^{4j}$ は、それぞれ置換されていてもよい、シクロアルキルもしくは非芳香族ヘテロ環、またはシクロアルキルで置換されている低級アルキルを表し、 $R^{5j}$ は、水素原子、ハロゲン、シアノ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロ環、-O-低級アルキル、-OH、-NHCO-低級アルキル、-N(低級アルキル)CO-低級アルキル、低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよい環状アミノを表し、 $R^{6j}$ は、水素原子、ハロゲン、低級アルキルまたはハロゲン低級アルキルを表し、 $R^{7j}$ は、水素原子、ハロゲン、低級アルキルまたはハロゲン低級アルキルを表す。ただし、式中の記号は必要な部分のみ抜粋した。]で示されるキノロン誘導体またはその製薬学的に許容される塩が、 $P2Y_{12}$  阻害作用を有し、血小板凝集阻害剤として有用である旨が記載されている(例えば、特開2005-053903号公報(特許文献9)参照)。

[0038] しかしながらこれまで、 $P2Y$ 受容体のなかでも、特に $P2Y_{12}$  および $P2Y_{14}$  といった $G_i$ と共役した受容体サブタイプが疼痛、とりわけ神経因性疼痛の発症に関連しており、それらの受容体ブロッカーが疼痛の治療に有用である旨の記載はどこにもない。

[0039] 特許文献1:国際公開第2005/000281号パンフレット

特許文献2:国際公開第99/05144号パンフレット

特許文献3:国際公開第01/19826号パンフレット

特許文献4:国際公開第01/36421号パンフレット

特許文献5:国際公開第01/36438号パンフレット

特許文献6:国際公開第99/41254号パンフレット

特許文献7:国際公開第00/34283号パンフレット

特許文献8:特開2005-179350号公報

特許文献9:特開2005-053903号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0040] 本発明の課題は、疼痛、とりわけ神経因性疼痛の予防、治療および／または症状進展抑制剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0041] 本発明者らは、ラット坐骨神経切断モデルを用いて検討を行なった結果、神経切断後3日をピークに、脊髄マイクログリアでのP2Y<sub>12</sub>受容体およびP2Y<sub>14</sub>受容体の発現が選択的に増加するという驚くべき現象を見出した。本発明者らは、この知見をもとにさらに検討を加え、本発明を完成した。

[0042] すなわち本発明は、

[1]P2Y<sub>12</sub>受容体および／またはP2Y<sub>14</sub>受容体ブロッカーを含有してなるP2Y<sub>12</sub>受容体および／またはP2Y<sub>14</sub>受容体陽性細胞抑制剤；

[2]P2Y<sub>12</sub>受容体および／またはP2Y<sub>14</sub>受容体抑制剤である前記[1]記載の剤；

[3]疼痛の予防、治療および／または症状進展抑制剤である前記[1]記載の剤；

[4]疼痛が神経因性疼痛である前記[3]記載の剤；

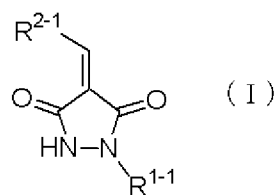
[5]神経因性疼痛が癌性疼痛、帯状疱疹後疼痛、糖尿病性疼痛、HIV関連神経因性疼痛、結石誘発疼痛、神経痛、口腔顔面痛、または痛覚過敏である前記[4]記載の剤；

[6]P2Y<sub>12</sub>受容体および／またはP2Y<sub>14</sub>受容体ブロッカーが、(a)低分子化合物、(b)抗体、(c)アンチセンス、(d)短鎖干渉RNA、(e)デコイ、(f)リボザイム、または(g)アプタマーである前記[1]記載の剤；

[7]低分子化合物が、(1)P2Y<sub>12</sub>受容体アンタゴニスト、(2)P2Y<sub>14</sub>受容体アンタゴニスト、または(3)P2Y<sub>12</sub>受容体とP2Y<sub>14</sub>受容体のデュアルアンタゴニストである前記[6]記載の剤；

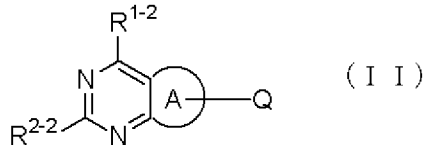
[8]低分子化合物が、一般式(I)

[0043] [化10]



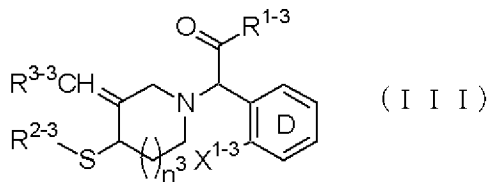
[0044] [式中、 $R^{1-1}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい環状基を表し、 $R^{2-1}$ は、置換基を有していてもよい環状基を表す。]で示される化合物、その幾何異性体、その互変異性体、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、一般式(II)

[0045] [化11]



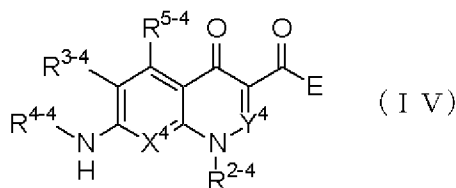
[0046] [式中、環Aは置換基を有していてもよい5~7員の複素環を表し、Qは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表し、 $R^{1-2}$ は置換されていてもよいアミノ基を表し、 $R^{2-2}$ は置換基を表す。]で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、一般式(III)

[0047] [化12]



[0048] [式中、 $R^{1-3}$ は、水素原子、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい環状基を表し、 $R^{2-3}$ は、水素原子または置換基を表し、 $R^{3-3}$ は、置換基を有していてもよい環状基を表し、 $X^{1-3}$ は、水素原子または置換基を表し、 $n^3$ は0または1~2の整数を表し、環Dはさらに置換基を有していてもよいフェニル基を表す。]で示される化合物、その塩、またはそれらのプロドラッグ、もしくは一般式(IV)

[0049] [化13]



[0050] [式中、 $X^4$ および $Y^4$ は、それぞれ独立してCH、C-ハロゲン原子、C-置換基を有していてもよいアルキル基、または窒素原子を表し、Eは、置換基を有していてもよい環状基または置換されていてもよいアミノ基を表し、 $R^{2-4}$ は、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表し、 $R^{3-4}$ は、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよいアルコキシ基を表し、 $R^{4-4}$ は、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表し、 $R^{5-4}$ は、置換基を表す。]で示される化合物、またはその塩である前記[7]記載の剤；

[9]低分子化合物が、クロピドグレル、チクロピジン、カングレロール、プラスグレル、AZD-6140、INS-50589、INS-49266、AR-C66096、ARL-67085、GR-144043、ロキシフィバン、MRS2395またはそれらの塩である前記[7]記載の剤；

[10]さらに、オピオイド鎮痛薬、非オピオイド鎮痛薬、神経因性疼痛鎮痛薬、非ステロイド系抗炎症薬、鎮静薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、中枢性筋弛緩薬、制吐薬、および局所麻酔薬から選択される一種以上を組み合わせる前記[3]記載の剤；

[11]哺乳動物に対し、 $P2Y_{12}$ 受容体および/または $P2Y_{14}$ 受容体ブロッカーの有効量を投与することを特徴とする、 $P2Y_{12}$ 受容体および/または $P2Y_{14}$ 受容体陽性細胞抑制方法；

[12] $P2Y_{12}$ 受容体および/または $P2Y_{14}$ 受容体抑制方法である前記[11]記載の方法；

[13]疼痛の予防、治療および/または症状進展抑制方法である前記[11]記載の方法；

[14] $P2Y_{12}$ 受容体および/または $P2Y_{14}$ 受容体陽性細胞抑制剤を製造するための $P2Y_{12}$ 受容体および/または $P2Y_{14}$ 受容体ブロッカーの使用；

[15] $P2Y_{12}$ 受容体および/または $P2Y_{14}$ 受容体陽性細胞抑制剤が $P2Y_{12}$ 受容体および/または $P2Y_{14}$ 受容体抑制剤である前記[14]記載の使用；および

[16] $P2Y_{12}$ 受容体および/または $P2Y_{14}$ 受容体陽性細胞抑制剤が疼痛の予防、治療および/または症状進展抑制剤である前記[14]記載の使用等に関する。

[0051] 本発明において、「 $P2Y_{12}$ 受容体および/または $P2Y_{14}$ 受容体ブロッカー」とは、P

2Y<sub>12</sub> 受容体およびP2Y<sub>14</sub> 受容体の少なくとも何れか一方において、その生体内リガンド(例えば、ATPやADP等)が結合した際に受容体から細胞内に伝達されるシグナルを抑制する物質であればどのようなものであってもよい。すなわち、いわゆる受容体拮抗薬(アンタゴニスト)のような、受容体と生体内リガンドの結合を減少させる物質であってもよいし、また、これら受容体とカップリングしているG蛋白(G<sub>i/o</sub>)以降のシグナルを抑制する物質であってもよい。また、受容体自体の発現量を低下させるものであってもよい。このような物質、すなわちP2Y<sub>12</sub> 受容体および/またはP2Y<sub>14</sub> 受容体ブロッカーとしては、例えば、(a)低分子化合物、(b)抗体、(c)アンチセンス、(d)短鎖干渉RNA、(e)デコイ、(f)リボザイム、(g)アプタマー等の形態を有するものが挙げられる。

[0052] 本発明において、「P2Y<sub>12</sub> 受容体および/またはP2Y<sub>14</sub> 受容体ブロッカーとしての抗体」には、例えば、抗P2Y<sub>12</sub> 受容体抗体や抗P2Y<sub>14</sub> 受容体抗体等が含まれる。これらの抗体は、P2Y<sub>12</sub> 受容体またはP2Y<sub>14</sub> 受容体をそれぞれ認識し得る抗体であればよく、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体の何れであってもよい。また、一つの抗体分子に、P2Y<sub>12</sub> 受容体を認識する部位とP2Y<sub>14</sub> 受容体を認識する部位をもたせることにより、バイスペシフィック抗体とすることもできる。特に、ヒト抗体(例えば、ヒトモノクローナル抗体等)またはヒト化抗体と称されるような、ヒトに対して安全に投与できる抗体が好ましい。これらの抗体は、(1)P2Y<sub>12</sub> 受容体またはP2Y<sub>14</sub> 受容体、(2)P2Y<sub>12</sub> 受容体またはP2Y<sub>14</sub> 受容体とキャリアー蛋白質との複合体、或いは(3)アミノ基やカルボキシル基をP2Y<sub>12</sub> 受容体またはP2Y<sub>14</sub> 受容体の側鎖に有する誘導体とキャリアー蛋白質との複合体等を抗原として用いて、公知の抗体もしくは抗血清の製造法に従って製造することができる。具体的な方法について、以下に一例を示す。

[0053] [モノクローナル抗体の作製]

(a)モノクローナル抗体産生細胞の作製

抗P2Y<sub>12</sub> 受容体抗体または抗P2Y<sub>14</sub> 受容体抗体を製造するための上記の抗原は、単独で、または担体や希釈剤とともに哺乳動物に対して投与される。投与に際して抗体産生能を高めるため、完全フロイントアジュバントや不完全フロイントアジュバントを

投与してもよい。投与は通常2週乃至6週毎に1回ずつ、計2回乃至10回程度行なわれる。用いられる哺乳動物としては、例えば、サル、ウサギ、イヌ、モルモット、マウス、ラット、ヒツジ、ヤギ等が挙げられるが、マウスおよびラットが好ましく用いられる。また、投与部位は特に限定されず、抗体産生が可能な部位であればよい。モノクローナル抗体産生細胞の作製は、抗原を免疫された温血動物、例えば、マウスから抗体価の認められた個体を選択し、最終免疫の2日乃至5日後に脾臓またはリンパ節を採取し、それらに含まれる抗体産生細胞を骨髄腫細胞と融合させることにより、モノクローナル抗体産生ハイブリドーマを調製することができる。抗血清中の抗体価の測定は、例えば、前記の標識された $P2Y_{12}$ 受容体または $P2Y_{14}$ 受容体と抗血清とを反応させたのち、抗体に結合した標識物質の活性を測定することにより行なうことができる。骨髄腫細胞との融合操作は公知の方法、例えば、ケーラーとミルスタインの方法(Nature, 256, 495, 1975)に従って行うことができる。融合を促進するために、例えば、ポリエチレングリコール(PEG)やセンダイウィルス等(好ましくは、PEG等)が用いられる。ここで、骨髄腫細胞としては、例えば、NS-1、P3U1、SP2/0等が挙げられるが、P3U1が好ましい。用いられる抗体産生細胞(脾臓細胞)数と骨髄腫細胞数との好ましい比率は1:1乃至20:1程度であり、PEG(好ましくは、PEG1000乃至PEG6000)が10%乃至80%程度の濃度で添加され、約20°C乃至約40°C、好ましくは約30°C乃至約37°Cで約1分乃至約10分間インキュベートすることにより効率よく細胞融合を実施できる。

[0054] モノクローナル抗体産生ハイブリドーマのスクリーニングには種々の方法が使用できるが、例えば、抗原、すなわち $P2Y_{12}$ 受容体や $P2Y_{14}$ 受容体を直接或いは担体とともに吸着させた固相(例えば、マイクロプレート等)にハイブリドーマ培養上清を添加し、次に放射性物質や酵素等で標識した抗免疫グロブリン抗体(細胞融合に用いられる細胞がマウスの場合、抗マウス免疫グロブリン抗体が用いられる)またはプロテインAを加え、固相に結合したモノクローナル抗体を検出する方法、抗免疫グロブリン抗体またはプロテインAを吸着させた固相にハイブリドーマ培養上清を添加し、放射性物質や酵素等で標識したレセプター蛋白質を加え、固相に結合したモノクローナル抗体を検出する方法等が挙げられる。モノクローナル抗体の選別は、公知或い

はそれに準じる方法に従って行なうことができるが、通常はHAT(ヒポキサンチン、アミノプテリン、チミジン)を添加した動物細胞用培地等で行なうことができる。選別および育種用培地としては、ハイブリドーマが生育できるものならばどのような培地を用いてもよい。例えば、1%乃至20%、好ましくは10%乃至20%の牛胎児血清を含むRPMI-1640培地、1%乃至10%の牛胎児血清を含むGIT培地(和光純薬製)またはハイブリドーマ培養用無血清培地(SFM-101、日水製薬製)等を用いることができる。培養温度は、通常20℃乃至40℃、好ましくは約37℃である。培養時間は、通常5日乃至3週間、好ましくは1週間乃至2週間である。培養は、通常5%炭酸ガス下で行なうことができる。ハイブリドーマ培養上清の抗体価は、上記の抗血清中の抗体価の測定と同様に行うことができる。

#### (b)モノクローナル抗体の精製

モノクローナル抗体の分離精製は、通常のポリクローナル抗体の分離精製と同様に免疫グロブリンの分離精製法に従って行なうことができる。このような精製法としては、例えば、塩析法、アルコール沈殿法、等電点沈殿法、電気泳動法、イオン交換体(例えば、DEAE等)による吸脱着法、超遠心法、ゲルろ過法、抗原結合固相、またはプロテインA或いはプロテインG等の活性吸着剤により抗体のみを採取し、結合を解離させて抗体を得る特異的精製法等が挙げられる。

#### [0055] [ポリクローナル抗体の作製]

ポリクローナル抗体は、公知の方法或いはそれに準じる方法に従って製造することができる。例えば、免疫抗原であるP2Y<sub>12</sub>受容体またはP2Y<sub>14</sub>受容体とキャリアー蛋白質との複合体を作成し、前記のモノクローナル抗体の製造法と同様に哺乳動物に免疫を行ない、かかる免疫動物からP2Y<sub>12</sub>受容体またはP2Y<sub>14</sub>受容体に対する抗体を含有するものを採取して、抗体の分離精製を行なうことによって製造することができる。哺乳動物を免疫するために用いられる免疫抗原とキャリアー蛋白質との複合体において、キャリアー蛋白質の種類およびキャリアーとハプテンとの混合比は、キャリアーに架橋させて免疫したハプテンに対して抗体が効率良く作成できるものであれば、どのようなものをどのような比率で架橋させてもよいが、例えば、ウシ血清アルブミン、ウシサイログロブリン、キーホール・リンペット・ヘモシアニン等を、重量比でハプテン1に



対し、約0.1乃至約20、好ましくは約1乃至約5の割合でカップルさせる方法が用いられる。また、ハプテンとキャリアーのカップリングには、種々の縮合剤を用いることができるが、グルタルアルデヒドやカルボジイミド、マレイミド活性エステル、チオール基、ジチオピリジル基を含有する活性エステル試薬等が好適に用いられる。縮合生成物は、単独で、または担体や希釈剤とともに哺乳動物に対して投与される。また、投与部位は特に限定されず、抗体産生が可能な部位であればよい。投与に際して抗体産生能を高めるため、完全フロイントアジュバントや不完全フロイントアジュバントを投与してもよい。投与は通常2週乃至6週毎に1回ずつ、計2回乃至10回程度行なわれる。ポリクローナル抗体は、前記の免疫された哺乳動物の血液、腹水等、好ましくは血液から採取することができる。抗血清中のポリクローナル抗体価の測定は、上記の血清中の抗体価の測定と同様にして測定することができる。ポリクローナル抗体の分離精製は、上記のモノクローナル抗体の分離精製と同様の免疫グロブリンの分離精製法に従って行なうことができる。

[0056] [ヒトモノクローナル抗体の作製]

ヒトモノクローナル抗体は、公知の方法或いはそれに準じる方法に従って製造することができる。例えば、ヒト免疫系部分を含む形質転換またはトランス染色体マウス(例えば、HuMAbマウス(登録商標)、KMマウス(登録商標)等)を用いたり、ヒトイムノグロブリン遺伝子ライブラリースクリーニングのためのファージディスプレイ方法を用いたり、或いは免疫によりヒト抗体応答が起こるようにヒト免疫細胞を再構築したSCIDマウスを用いたりすることによって製造することができる。

[0057] HuMAbマウス(登録商標)(Medarex社)は、内因性 $\mu$ および $\kappa$ 鎖座を不活性化する標的変異とともに、非再配置ヒト重鎖( $\mu$ および $\kappa$ )および $\kappa$ 軽鎖イムノグロブリン配列をコードするヒトイムノグロブリン遺伝子ミニ遺伝子座を含むため、免疫応答により高親和性のヒトIgG  $\kappa$ モノクローナル抗体を産生することができるマウスである(Handbook of Experimental Pharmacology, 113, 49-101, 1994; Intern. Rev. Immunol., 13, 65-93, 1995; Ann. N. Y. Acad. Sci., 764, 536-546, 1995)。前記の抗原を用いて該マウスに免疫応答を起こさせることによって、容易に「P2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体ブロッカーとしての抗体」を得ることができる。また、HuMAbマウス(登録

商標)の代わりにKMマウス(登録商標)(WO02/043478)やゼノマウス(Xenomouse)(Abgenix社)(米国特許5939598、6075181、6114598、6150584、および6162963)、Tcマウス(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97, 722-727, 2000)、ヒト重鎖および軽鎖トランス染色体を有するウシ(Nature Biotechnology, 20, 889-894, 2002)等を用いることもできる。

[0058] ヒトイムグロブリン遺伝子ライブラリースクリーニングのためのフェージディスプレイ方法を用いてヒトモノクローナル抗体を得る方法は、公知技術において確立されている。例えば、米国特許5223409、5403484、5571698、5427908、5580717、5969108、6172197、5885793、6521404、6544731、6555313、6582915、および6593081等に記載の方法に従って行うことができる。

[0059] また、免疫によりヒト抗体応答が起こるようにヒト免疫細胞を再構築したSCIDマウスを用いてヒトモノクローナル抗体を得る方法は、公知技術において確立されている。例えば、米国特許5476996、および5698767等に記載の方法に従って行うことができる。

[0060] 本発明において、「P2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体ブロッカーとしてのアンチセンス」は、例えば、P2Y<sub>12</sub>受容体またはP2Y<sub>14</sub>受容体のDNA塩基配列に相補的な、または実質的に相補的な塩基配列またはその一部を含有し、該DNAの発現を抑制し得る作用を有するものであればどのようなものであってもよく、例えば、RNA、DNA、または修飾された核酸(RNA、DNA)等であってもよい。修飾された核酸の具体例としては、例えば、核酸の硫黄誘導体、チオホスフェート誘導体、ポリヌクレオシドアミドやオリゴヌクレオシドアミドの分解に抵抗性のもの等が挙げられる。P2Y<sub>12</sub>受容体またはP2Y<sub>14</sub>受容体のDNAに実質的に相補的な塩基配列とは、例えば、P2Y<sub>12</sub>受容体またはP2Y<sub>14</sub>受容体のDNAに相補的な塩基配列(すなわち、P2Y<sub>12</sub>受容体またはP2Y<sub>14</sub>受容体のDNAの相補鎖)の全塩基配列或いは部分塩基配列と約70%以上、好ましくは約80%以上、より好ましくは約90%以上、特に好ましくは約95%以上の相同性を有する塩基配列等が挙げられる。特に、P2Y<sub>12</sub>受容体またはP2Y<sub>14</sub>受容体のDNAの相補鎖の全塩基配列のうち、(A)翻訳阻害を指向したアンチセンスの場合は、P2Y<sub>12</sub>受容体またはP2Y<sub>14</sub>受容体のタンパク質のN末端部位をコー

ドする部分の塩基配列(例えば、開始コドン付近の塩基配列等)の相補鎖と約70%以上、好ましくは約80%以上、より好ましくは約90%以上、特に好ましくは約95%以上の相同性を有するアンチセンスが、(B)RNaseHによるRNA分解を指向するアンチセンスの場合は、イントロンを含むP2Y<sub>12</sub>受容体またはP2Y<sub>14</sub>受容体のDNAの全塩基配列の相補鎖と約70%以上、好ましくは約80%以上、より好ましくは約90%以上、特に好ましくは約95%以上の相同性を有するアンチセンスがそれぞれ好適である。

[0061] アンチセンスは通常、10個乃至40個程度、好ましくは15個乃至30個程度の塩基から構成される。本発明で用いられるアンチセンスは、例えば、ヌクレアーゼ等の加水分解酵素による分解を防ぐために、アンチセンスを構成する各ヌクレオチドのリン酸残基(ホスフェート)は、例えば、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、ホスホロジチオネート等の化学修飾リン酸残基に置換されていてもよい。また、各ヌクレオチドの糖(デオキシリボース)は、2'-O-メチル化等の化学修飾糖構造に置換されていてもよいし、塩基部分(ピリミジン、プリン)も化学修飾を受けたものであってもよい。勿論これら以外にも、細胞内でのアンチセンスをより安定なものにする、アンチセンスの細胞透過性をより高める、目標とするセンス鎖に対する親和性をより大きなものにする、また、もし毒性があるような場合はアンチセンスの毒性をより小さなものにする、等の目的のために種々の修飾を施してもよい。このような修飾は、例えば、Pharm Tech Japan, 8巻, 247頁または395頁, 1992年、Antisense Research and Applications, CRC Press, 1993年等で数多く報告されている。これらのアンチセンスは、公知のDNA合成装置等を用いて製造することができる。

[0062] 本発明において、「P2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体ブロッカーとしての短鎖干渉RNA」には、例えば、P2Y<sub>12</sub>受容体またはP2Y<sub>14</sub>受容体をコードするRNAの一部とそれに相補的なRNAとを含有する二重鎖RNA等が含まれる。かかる短鎖干渉RNAは、公知の方法(Nature, 411, 494, 2001)等に準じて、P2Y<sub>12</sub>受容体またはP2Y<sub>14</sub>受容体をコードするRNAの配列を基に設計して製造することができる。

[0063] 本発明において、「P2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体ブロッカーとしてのデコイ」には、例えば、P2Y<sub>12</sub>受容体またはP2Y<sub>14</sub>受容体の遺伝子発現を調節するタ

ンパク質(例えば、転写因子等)のような因子が結合する、核酸上の部位を模倣する短い二本鎖核酸(それ自体上に“フォールバック”するように設計された一本鎖核酸を含む)等が含まれる。このようなデコイは該タンパク質(例えば、転写因子等)を競合的に阻害するので、P2Y<sub>12</sub>受容体またはP2Y<sub>14</sub>受容体の遺伝子発現を抑えることができる。デコイを同定し、構築する方法は、例えば、米国特許第5716780号等に記載されている。

[0064] 本発明において、「P2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体ブロッカーとしてのリボザイム」には、例えば、P2Y<sub>12</sub>受容体またはP2Y<sub>14</sub>受容体のmRNAに対し、高度に特異的なエンドリボヌクレアーゼ活性を触媒する合成RNA分子とその誘導體等が含まれる。このようなリボザイムは、公知の方法(TRENDS in Molecular Medicine, 7, 221, 2001)等に準じて、P2Y<sub>12</sub>受容体またはP2Y<sub>14</sub>受容体をコードするRNAの配列を基に設計して製造することができる。例えば、公知のリボザイムの配列の一部を、P2Y<sub>12</sub>受容体またはP2Y<sub>14</sub>受容体をコードするRNAの一部に置換することによって製造することができる。P2Y<sub>12</sub>受容体またはP2Y<sub>14</sub>受容体をコードするRNAの一部としては、公知のリボザイムによって切断され得るコンセンサス配列NXX(式中、Nはすべての塩基を、XはG以外の塩基を示す。)の近傍の配列等が挙げられる。

[0065] 本発明において、「P2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体ブロッカーとしてのアプタマー」には、例えば、P2Y<sub>12</sub>受容体またはP2Y<sub>14</sub>受容体、或いはそのシグナル伝達に関係するタンパク質分子に対し、特異的に結合する一本鎖オリゴヌクレオチド等が含まれる。

[0066] 本発明において、「P2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体ブロッカーとしての低分子化合物」には、例えば、P2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体に直接結合し、拮抗作用を示す低分子化合物や、かかる受容体からのシグナル伝達(例えば、受容体のクラスタリング、蛋白質のリン酸化や脱リン酸化、セカンドメッセンジャーの生成、標的遺伝子の発現等)を調節する低分子化合物等が含まれる。なかでも、P2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体に直接結合し、拮抗作用を示す低分子化合物、すなわち、(a)P2Y<sub>12</sub>受容体アンタゴニスト、(b)P2Y<sub>14</sub>受容体アンタゴニスト、または(c)P2Y<sub>12</sub>受容体とP2Y<sub>14</sub>受容体のデュアルアンタゴニスト等が好ましい。ここで、

低分子化合物とは、分子量が1000以下(好ましくは分子量100乃至700等、より好ましくは分子量150乃至500等)の有機化合物を意味する。また、デュアルアンタゴニストとは、P2Y<sub>12</sub>受容体とP2Y<sub>14</sub>受容体の両方に拮抗作用を示す化合物をいう。これらの低分子化合物は、公知の方法、例えば、コンプリヘンシヴ・オーガニック・トランスフォーメーションズ:ア・ガイド・トゥー・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ、セカンド・エディション(リチャードC. ラロック、ジョンワイリーアンドサンズInc, 1999)[Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)]に記載された方法等に従って製造することができる。反応の生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、或いはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。また所望によって、凍結乾燥等の処理に付してもよい。これらの低分子化合物が、P2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体を介するシグナルを抑制するものであるか否かは、例えば、受容体との結合アッセイや、その低分子化合物がリガンド刺激(例えば、ATP刺激やADP刺激等)による受容体からのシグナル伝達を抑制するかどうかを評価するアッセイ等を用いて行うことができる。

[0067] 本発明において「P2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体ブロッカー」は、低分子化合物の形態をとるものであることが好ましい。例えば、前記一般式(I)で示される化合物、その幾何異性体、その互変異性体、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグや、前記一般式(II)で示される化合物、その塩、そのN-オキソ体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ等が好ましい。また、前記一般式(III)で示される化合物、その塩、またはそれらのプロドラッグや、前記一般式(IV)で示される化合物、またはその塩等も好ましい。

[0068] 本明細書中、一般式(I)において、「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば、「炭素環」または「複素環」等から任意の一個の水素原子を除いてできる一価基等が挙げられる。

[0069] 「炭素環」としては、例えば、「C3~15の炭素環」等が挙げられる。「C3~15の炭

素環」には、「C3～15の単環、二環または三環式炭素環」および「C3～15のスピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環」等が含まれる。「C3～15の単環、二環または三環式炭素環」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン、5H-ベンゾ[7]アヌレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、as-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。「C3～15のスピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環」としては、例えば、スピロ[4. 4]ノナン、スピロ[4. 5]デカン、スピロ[5. 5]ウンデカン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[3. 2. 1]オクタン、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン、ビスクロ[2. 2. 2]オクター-2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。

[0070] 「複素環」としては、例えば、「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～15員の複素環」等が挙げられる。「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～15員の複素環」には、「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環」および「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～15員のスピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環」等が含まれる。「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラ

ン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアアジアジン、チアゼピン、チアアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサテン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロ

オキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロメン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。「1~5個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3~15員のスピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環」としては、



例えば、アザスピロ[4. 4]ノナン、オキサザスピロ[4. 4]ノナン、オキサアザスピロ[2. 5]オクタン、アザスピロ[4. 5]デカン、1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン、2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン、1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン、オキサザスピロ[4. 5]デカン、アザスピロ[5. 5]ウンデカン、アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン、アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン環等)、アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(2-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン環等)、アザビシクロ[2. 1. 1]ヘキサン(5-アザビシクロ[2. 1. 1]ヘキサン環等)環等が挙げられる。

- [0071] 本明細書中、一般式(I)において、「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、(1)置換されていてもよいC1~20アルキル基、(2)置換されていてもよいC2~20アルケニル基、(3)置換されていてもよいC2~20アルキニル基、(4)置換されていてもよいC1~20アルキリデン基、(5)置換されていてもよい環状基、(6)オキソ基、(7)水酸基、(8)置換されていてもよいC1~20アルキルオキシ基、(9)置換されていてもよいC2~20アルケニルオキシ基、(10)置換されていてもよいC2~20アルキニルオキシ基、(11)置換されていてもよい環状基で保護された水酸基、(12)置換されていてもよいC1~20アシルオキシ基、(13)チオキソ基、(14)メルカプト基、(15)置換されていてもよいC1~20アルキルチオ基、(16)置換されていてもよいC2~20アルケニルチオ基、(17)置換されていてもよいC2~20アルキニルチオ基、(18)置換されていてもよい環状基で置換されたメルカプト基、(19)置換されていてもよいC1~20アルキルスルフィニル基、(20)置換されていてもよいC2~20アルケニルスルフィニル基、(21)置換されていてもよいC2~20アルキニルスルフィニル基、(22)置換されていてもよい環状基で置換されたスルフィニル基(例えば、フェニルスルフィニル基等)、(23)置換されていてもよいC1~20アルキルスルホニル基、(24)置換されていてもよいC2~20アルケニルスルホニル基、(25)置換されていてもよいC2~20アルキニルスルホニル基、(26)置換されていてもよい環状基で置換されたスルホニル基(例えば、フェニルスルホニル基等)、(27)置換されていてもよいスルフィノ基、(28)置換されていてもよいスルホ基、(29)置換されていてもよいスルファモイル基(例え

ば、無置換のスルファモイル基、N-モノまたはジ-（置換されていてもよいC1~20アルキル）スルファモイル基（例えば、N-モノ-C1~6アルキルスルファモイル基（例えば、N-メチルスルファモイル基、N-エチルスルファモイル基、N-プロピルスルファモイル基、N-イソプロピルスルファモイル基、N-ブチルスルファモイル基、N-イソブチルスルファモイル基、N-(tert-ブチル)スルファモイル基、N-ペンチルスルファモイル基、N-ヘキシルスルファモイル基等）、N, N-ジC1~6アルキルスルファモイル基（例えば、N, N-ジメチルスルファモイル基、N, N-ジエチルスルファモイル基、N, N-ジプロピルスルファモイル基、N, N-ジブチルスルファモイル基、N, N-ジペンチルスルファモイル基、N, N-ジヘキシルスルファモイル基、N-メチル-N-エチルスルファモイル基等）等）、(30) 置換されていてもよいカルボニル基（例えば、メキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基等のC1-6アルコキシカルボニル基等、例えば、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基等のC3~8シクロアルカノイル基、例えば、ベンゾイル基等のC6~10アリアルカルボニル基、例えば、モルホリン-4-イルカルボニル基、ピペリジン-1-イルカルボニル基、1-メチルピペラジン-4-イルカルボニル基等の置換基を有していてもよい複素環カルボニル基等）、(31) 置換されていてもよいC1~20アシル基（例えば、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ピバロイル基等）、(32) 置換されていてもよいカルバモイル基（例えば、無置換のカルバモイル基、N-モノまたはジ-（置換されていてもよいC1~20アルキル）カルバモイル基（例えば、N-モノ-C1~6アルキルカルバモイル基（例えば、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-ブチルカルバモイル基、N-イソブチルカルバモイル基、N-(tert-ブチル)カルバモイル基、N-ペンチルカルバモイル基、N-ヘキシルカルバモイル基等）、水酸基が置換したN-モノ-C1~6アルキルカルバモイル基（例えば、N-ヒドロキシメチルカルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基、N-(3-ヒドロキシプロピル)カルバモイル基、N-(4-ヒドロキシブチル)カルバモイル基等）、アミノ基またはジメチルアミノ基が置換したN-モノ-C1~6アルキルカルバモイル基（例えば、N-アミノメチルカルバモイル基、N-(2-アミノエチル)カ

ルバモイル基、N-(3-アミノプロピル)カルバモイル基、N-(4-アミノブチル)カルバモイル基、N-(ジメチルアミノ)メチルカルバモイル基、N-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル基、N-(3-ジメチルアミノプロピル)カルバモイル基、N-(4-ジメチルアミノブチル)カルバモイル基等)、N, N-ジC1~6アルキルカルバモイル基(例えば、N, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N, N-ジプロピルカルバモイル基、N, N-ジブチルカルバモイル基、N, N-ジペンチルカルバモイル基、N, N-ジヘキシルカルバモイル基、N-メチル-N-エチルカルバモイル基等)等)、N-モノまたはジ- (置換されていてもよい炭素環または複素環)カルバモイル基(例えば、N-モノ(置換されていてもよい炭素環)カルバモイル基(例えば、N-シクロプロピルカルバモイル基、N-シクロペンチルカルバモイル基、N-シクロヘキシルカルバモイル基、N-フェニルカルバモイル基等)等)等)、(33)シアノ基、(34)置換されていてもよいアミノ基、(35)ニトロ基、(36)ニトロソ基、(37)置換されていてもよいイミノ基(例えば、無置換のイミノ基、C1~6アルキル基が置換したイミノ基(例えば、メチルイミノ基、エチルイミノ基等)、置換基を有していてもよいC6~10アリール基が置換したイミノ基(例えば、フェニルイミノ基、p-フルオロフェニルイミノ基、p-クロロフェニルイミノ基等)、ヒドロキシイミノ基等の水酸基が置換したイミノ基等)、(38)置換されていてもよいアミノ基(例えば、モノ-またはジ-C1~6アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等)、モノ-またはジ-C6~10アリールアミノ基(例えば、フェニルアミノ基、ジフェニルアミノ基等)、モノ-C1~6アルキル-モノ-C6~10アリールアミノ基(例えば、N-フェニル-N-メチルアミノ基、N-フェニル-N-エチルアミノ基等)等)、(39)ハロゲン原子、(40)カルボキシ基、(41)ホスホ基(-PO(OH)<sub>2</sub>)、(42)ジヒドロキシボリル基(-B(OH)<sub>2</sub>)、(43)C1~20アルキルカルボニルヒドラジノ基(例えば、メチルカルボニルヒドラジノ基、エチルカルボニルヒドラジノ基等)、(44)例えば、ベンゾアルデヒドヒドラゾン基、p-メキシベンゾアルデヒドヒドラゾン基等の置換基を有していてもよいC6~10アリールヒドラゾン基等が挙げられ、これら任意の置換基は、置換可能な任意の位置に置換可能な任意の数だけ置換していてもよい。尚、(29)、(32)、(34)、(38)で例示した「置換されていてもよ

いスルファモイル基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいアミジノ基」および「置換されていてもよいアミノ基」は、置換基が2個のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～5個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を形成してもよく、形成されたこの複素環は、C1～8アルキル基、水酸基またはアミノ基によって置換されていてもよい。

[0072] 本明細書中、一般式(I)において、「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として(1)～(44)に例示した置換基中、「環状基」とは、前記「炭素環」または「複素環」から任意の一個の水素原子を除いてできる一価基等を意味する。

[0073] 本明細書中、一般式(I)において、「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として(1)～(44)に例示した置換基中、「置換されていてもよい」という記載は、例えば、(1)C1～20アルキル基、(2)C2～20アルケニル基、(3)C2～20アルキニル基、(4)C1～20アルキリデン基、(5)環状基、(6)環状基で置換されたC1～20アルキル基、(7)オキシ基、(8)水酸基、(9)C1～20アルキルオキシ基、(10)C2～20アルケニルオキシ基、(11)C2～20アルキニルオキシ基、(12)環状基で保護された水酸基、(13)C1～20アシルオキシ基、(14)チオキシ基、(15)メルカプト基、(16)C1～20アルキルチオ基、(17)C2～20アルケニルチオ基、(18)C2～20アルキニルチオ基、(19)環状基で置換されたメルカプト基、(20)C1～20アルキルスルフィニル基、(21)C2～20アルケニルスルフィニル基、(22)C2～20アルキニルスルフィニル基、(23)環状基で置換されたスルフィニル基、(24)C1～20アルキルスルホニル基、(25)C2～20アルケニルスルホニル基、(26)C2～20アルキニルスルホニル基、(27)環状基で置換されたスルホニル基、(28)環状基で置換されたC1～20アルキルスルホニル基、(29)スルフィノ基、(30)スルホ基、(31)スルファモイル基、(32)C1～20アシル基、(33)環状基で置換されたC1～20アシル基、(34)環状基で置換されたカルボニル基、(35)カルバモイル基、(36)シアノ基、(37)アミジノ基、(38)ニトロ基、(39)ニトロソ基、(40)イミノ基、(41)アミノ基、(42)ハロゲン原子、(43)カルボキシ基等の置換基で置換されていてもよいということを意味する。これら任意の置換基は、置換可能な任意の位置に置換可能な任意の数だけ置換して

いてもよい。尚、これらの置換基中、「環状基」とは、前記「炭素環」または「複素環」から任意の一個の水素原子を除いてできる一価基等を意味する。

[0074] 本明細書中、一般式(I)において、「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、「C1~20アルキル基」、「C2~20アルケニル基」、または「C2~20アルキニル基」等が挙げられる。

[0075] 本明細書中、一般式(I)において、「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。このような「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として、前記に例示したものと同様のもの等が挙げられる。

[0076] 本明細書中、一般式(II)において、「置換基を有していてもよい5~7員の複素環」における「5~7員の複素環」としては、例えば、「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~3個のヘテロ原子を含む、5~7員の単環複素環」等が挙げられる。「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~3個のヘテロ原子を含む、5~7員の単環複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール(

チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン等が挙げられる。

- [0077] 本明細書中、一般式(II)において、「置換基を有していてもよい5~7員の複素環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。このような「置換基」としては、例えば、前記一般式(I)の「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものと同様のもの等が挙げられる。
- [0078] 本明細書中、一般式(II)において、「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、「C1~20アルキル基」、「C2~20アルケニル基」、または「C2~20アルキニル基」等が挙げられる。
- [0079] 本明細書中、一般式(II)において、「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。このような「置換基」としては、例えば、前記一般式(I)の「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものと同様のもの等が挙げられる。
- [0080] 本明細書中、一般式(II)において、「置換基を有していてもよい環状基」としては、例えば、前記一般式(I)の「置換基を有していてもよい環状基」として例示したものと同様のもの等が挙げられる。
- [0081] 本明細書中、一般式(II)において、「置換されていてもよいアミノ基」としては、無置換のもの、いわゆるアミノ基の他、任意の置換基によって1個または2個置換されたアミノ基等が挙げられる。このようなアミノ基としては、例えば、(C1~8アルキル)スルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、ブチルスルホニルアミノ、ペンチルスルホニルアミノ、ヘキシルスルホニルアミノ、ヘプチルスルホニルアミノ、オクチルスルホニルアミノ基およびその異性体

等)、5~7員複素環(C1~6アルカノイル)アミノ基(例えば、ピリジルメチルカルボニルアミノ基等)、5~7員複素環カルボニルアミノ基(例えば、フロイル、テノイル、ニコチノイル基等)、C5~7炭素環(C1~6アルカノイル)アミノ基(例えば、ベンジルカルボニルアミノ基等)、C5~7炭素環カルボニルアミノ基(例えば、ベンゾイルアミノ基等)、N, N-ジ-C1~4アルキルカルバモイルアミノ基(例えば、N, N-ジメチルカルバモイルアミノ、N, N-ジエチルカルバモイルアミノ、N, N-ジプロピルカルバモイルアミノ、N, N-ジブチルカルバモイルアミノ基等)、N-C1~4アルキルカルバモイルアミノ基(例えば、N-メチルカルバモイルアミノ、N-エチルカルバモイルアミノ、N-プロピルカルバモイルアミノ、N-イソプロピルカルバモイルアミノ、N-ブチルカルバモイルアミノ基等)、N-アシル-N-(C1~6アルキル)アミノ基(基中のC1~6アルキルとしては例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、N-アリール-N-(C1~6アルキル)アミノ基(例えば、N-フェニル-N-メチルアミノ、N-フェニル-N-エチルアミノ、N-フェニル-N-プロピルアミノ、N-フェニル-N-ブチルアミノ、N-フェニル-N-ペンチルアミノ、N-フェニル-N-ヘキシルアミノ基等)、N-炭素環アミノ基(例えば、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ、ジフェニルアミノ、プトキシフェニルアミノ基等)、N-複素環アミノ基(例えば、N-ピリジルアミノ、N-キノリルアミノ基等)、アシルアミノ基(例えば、C1~8アルカノイルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブチリルアミノ、バレリルアミノ、ヘキサノイルアミノ、ヘプタノイルアミノ、オクタノイルアミノ、ピバロイルアミノ基およびその異性体等)等)、アミノ基、アリールスルホニルアミノ基(例えば、フェニルスルホニルアミノ、p-トルエンルスルホニルアミノ基等)、アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、ベンジルスルホニルアミノ基等)、カルバモイル(C1~10アルキル)アミノ基(例えば、1-カルバモイル-(2-シクロヘキシル)エチルアミノ基等)、カルバモイルアミノ基、モノ-またはジ-(C1~10アルキル)アミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、ネオペンチルアミノ、n-ヘキシルアミノ、ヘプチルアミノ、オクチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジ

ブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、ジヘプチルアミノ、ジオクチルアミノ、エチルメチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ、N-ブチル-N-シクロヘキシルメチルアミノ基等)、モノ-またはジ- (C6~10アリアル)アミノ基(例えば、フェニルアミノ、ジフェニルアミノ基等)、炭化水素基で置換されたスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ基等)、炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1~3個含んでもよい3~6員の環状アミノ基(例えば、アチリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ビラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、ジヒドロピリジル、ピリジル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニル基等)等が挙げられる。

[0082] 本明細書中、一般式(II)において、 $R^{2-2}$ が表す「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。このような「置換基」としては、例えば、前記一般式(I)の「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものと同様のもの等が挙げられる。

[0083] 本明細書中、一般式(III)において、「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、「C1~20アルキル基」、「C2~20アルケニル基」、または「C2~20アルキニル基」等が挙げられる。

[0084] 本明細書中、一般式(III)において、「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。このような「置換基」としては、例えば、前記一般式(I)の「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものと同様のもの等が挙げられる。

[0085] 本明細書中、一般式(III)において、「置換基を有していてもよいアルコキシ基」における「アルコキシ基」としては、例えば、「C1~20アルコキシ基」等が挙げられる。

[0086] 本明細書中、一般式(III)において、「置換基を有していてもよいアルコキシ基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。このような「置換基」としては、例えば、前記一般式(I)の「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものと同様のもの等が挙げられる。

[0087] 本明細書中、一般式(III)において、 $R^{1-3}$ および $R^{3-3}$ が表す「置換基を有していて



もよい環状基」としては、例えば、前記一般式(I)の「置換基を有していてもよい環状基」として例示したものと同様のもの等が挙げられる。

[0088] 本明細書中、一般式(III)において、環Dが表す「置換基を有していてもよいフェニル基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。このような「置換基」としては、例えば、前記一般式(I)の「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものと同様のもの等が挙げられる。

[0089] 本明細書中、一般式(III)において、 $R^{2-3}$ および $X^{1-3}$ が表す「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。このような「置換基」としては、例えば、前記一般式(I)の「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものと同様のもの等が挙げられる。

[0090] 本明細書中、一般式(IV)において、「置換基を有していてもよいアルキル基」における「アルキル基」としては、例えば、「C1~20アルキル基」等が挙げられる。

[0091] 本明細書中、一般式(IV)において、「置換基を有していてもよいアルキル基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。このような「置換基」としては、例えば、前記一般式(I)の「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものと同様のもの等が挙げられる。

[0092] 本明細書中、一般式(IV)において、E、 $R^{2-4}$ および $R^{4-4}$ が表す「置換基を有していてもよい環状基」としては、例えば、前記一般式(I)の「置換基を有していてもよい環状基」として例示したものと同様のもの等が挙げられる。

[0093] 本明細書中、一般式(IV)において、 $R^{2-4}$ 、 $R^{3-4}$ および $R^{4-4}$ が表す「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、「C1~20アルキル基」、「C2~20アルケニル基」、または「C2~20アルキニル基」等が挙げられる。

[0094] 本明細書中、一般式(IV)において、「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。このような「置換基」としては、例えば、前記一般式(I)の「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものと同様のもの等が挙げられる。

[0095] 本明細書中、一般式(IV)において、「置換基を有していてもよいアルコキシ基」に

における「アルコキシ基」としては、例えば、「C1~20アルコキシ基」等が挙げられる。

[0096] 本明細書中、一般式(IV)において、「置換基を有していてもよいアルコキシ基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。このような「置換基」としては、例えば、前記一般式(I)の「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものと同様のもの等が挙げられる。

[0097] 本明細書中、一般式(IV)において、「置換されていてもよいアミノ基」としては、無置換のもの、いわゆるアミノ基の他、任意の置換基によって1個または2個置換されたアミノ基等が挙げられる。このようなアミノ基としては、例えば、前記一般式(II)の「置換されていてもよいアミノ基」として例示したものと同様のもの等が挙げられる。

[0098] 本明細書中、一般式(IV)において、 $R^{5-4}$ が表す「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。このような「置換基」としては、例えば、前記一般式(I)の「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものと同様のもの等が挙げられる。

[0099] 本明細書中、「ハロゲン原子」とは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子を意味する。

[0100] 本明細書中、「C1~20アルキル基」とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基およびそれらの異性体基を意味する。

[0101] 本明細書中、「C1~8アルキル基」とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体基を意味する。

[0102] 本明細書中、「C2~20アルケニル基」とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、イコセニル基およびそれらの異性体基を意味する。

[0103] 本明細書中、「C2~20アルキニル基」とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、

ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニル、ノナデシニル、イコシニル基およびそれらの異性体基を意味する。

[0104] 本明細書中、「C1~20アルキリデン基」とは、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン、ヘプチリデン、オクチリデン、ノニリデン、デシリデン、ウンデシリデン、ドデシリデン、トリデシリデン、テトラデシリデン、ペンタデシリデン、ヘキサデシリデン、ヘプタデシリデン、オクタデシリデン、ノナデシリデン、イコシリデン基およびこれらの異性体基を意味する。

[0105] 本明細書中、「C1~20アルキルオキシ基」とは、メキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウンデシルオキシ、ドデシルオキシ、トリデシルオキシ、テトラデシルオキシ、ペンタデシルオキシ、ヘキサデシルオキシ、ヘプタデシルオキシ、オクタデシルオキシ、ノナデシルオキシ、イコシルオキシ基およびそれらの異性体基を意味する。

[0106] 本明細書中、「C2~20アルケニルオキシ基」とは、エテニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ、ヘプテニルオキシ、オクテニルオキシ、ノネニルオキシ、デセニルオキシ、ウンデセニルオキシ、ドデセニルオキシ、トリデセニルオキシ、テトラデセニルオキシ、ペンタデセニルオキシ、ヘキサデセニルオキシ、ヘプタデセニルオキシ、オクタデセニルオキシ、ノナデセニルオキシ、イコセニルオキシ基およびそれらの異性体基を意味する。

[0107] 本明細書中、「C2~20アルキニルオキシ基」とは、エチニルオキシ、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、ペンチニルオキシ、ヘキシニルオキシ、ヘプチニルオキシ、オクチニルオキシ、ノニニルオキシ、デシニルオキシ、ウンデシニルオキシ、ドデシニルオキシ、トリデシニルオキシ、テトラデシニルオキシ、ペンタデシニルオキシ、ヘキサデシニルオキシ、ヘプタデシニルオキシ、オクタデシニルオキシ、ノナデシニルオキシ、イコシニルオキシ基およびそれらの異性体基を意味する。

[0108] 本明細書中、「C1~20アルキルチオ基」とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノ

ニルチオ、デシルチオ、ウンデシルチオ、ドデシルチオ、トリデシルチオ、テトラデシルチオ、ペンタデシルチオ、ヘキサデシルチオ、ヘプタデシルチオ、オクタデシルチオ、ノナデシルチオ、イコシルチオ基およびそれらの異性体基を意味する。

[0109] 本明細書中、「C2~20アルケニルチオ基」とは、エテニルチオ、プロペニルチオ、ブテニルチオ、ペンテニルチオ、ヘキセニルチオ、ヘプテニルチオ、オクテニルチオ、ノネニルチオ、デセニルチオ、ウンデセニルチオ、ドデセニルチオ、トリデセニルチオ、テトラデセニルチオ、ペンタデセニルチオ、ヘキサデセニルチオ、ヘプタデセニルチオ、オクタデセニルチオ、ノナデセニルチオ、イコセニルチオ基およびそれらの異性体基を意味する。

[0110] 本明細書中、「C2~20アルキニルチオ基」とは、エチニルチオ、プロピニルチオ、ブチニルチオ、ペンチニルチオ、ヘキシニルチオ、ヘプチニルチオ、オクチニルチオ、ノニニルチオ、デシニルチオ、ウンデシニルチオ、ドデシニルチオ、トリデシニルチオ、テトラデシニルチオ、ペンタデシニルチオ、ヘキサデシニルチオ、ヘプタデシニルチオ、オクタデシニルチオ、ノナデシニルチオ、イコシニルチオ基およびそれらの異性体基を意味する。

[0111] 本明細書中、「C1~20アルキルスルフィニル基」とは、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル、ヘプチルスルフィニル、オクチルスルフィニル、ノニルスルフィニル、デシルスルフィニル、ウンデシルスルフィニル、ドデシルスルフィニル、トリデシルスルフィニル、テトラデシルスルフィニル、ペンタデシルスルフィニル、ヘキサデシルスルフィニル、ヘプタデシルスルフィニル、オクタデシルスルフィニル、ノナデシルスルフィニル、イコシルスルフィニル基およびそれらの異性体基を意味する。

[0112] 本明細書中、「C2~20アルケニルスルフィニル基」とは、エテニルスルフィニル、プロペニルスルフィニル、ブテニルスルフィニル、ペンテニルスルフィニル、ヘキセニルスルフィニル、ヘプテニルスルフィニル、オクテニルスルフィニル、ノネニルスルフィニル、デセニルスルフィニル、ウンデセニルスルフィニル、ドデセニルスルフィニル、トリデセニルスルフィニル、テトラデセニルスルフィニル、ペンタデセニルスルフィニル、ヘキサデセニルスルフィニル、ヘプタデセニルスルフィニル、オクタデセニルスルフィニ

ル、ノナデセニルスルフィニル、イコセニルスルフィニル基およびそれらの異性体基を意味する。

[0113] 本明細書中、「C2~20アルキニルスルフィニル基」とは、エチニルスルフィニル、プロピニルスルフィニル、ブチニルスルフィニル、ペンチニルスルフィニル、ヘキシニルスルフィニル、ヘプチニルスルフィニル、オクチニルスルフィニル、ノニニルスルフィニル、デシニルスルフィニル、ウンデシニルスルフィニル、ドデシニルスルフィニル、トリデシニルスルフィニル、テトラデシニルスルフィニル、ペンタデシニルスルフィニル、ヘキサデシニルスルフィニル、ヘプタデシニルスルフィニル、オクタデシニルスルフィニル、ノナデシニルスルフィニル、イコシニルスルフィニル基およびそれらの異性体基を意味する。

[0114] 本明細書中、「C1~20アルキルスルホニル基」とは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、ヘプチルスルホニル、オクチルスルホニル、ノニルスルホニル、デシルスルホニル、ウンデシルスルホニル、ドデシルスルホニル、トリデシルスルホニル、テトラデシルスルホニル、ペンタデシルスルホニル、ヘキサデシルスルホニル、ヘプタデシルスルホニル、オクタデシルスルホニル、ノナデシルスルホニル、イコシルスルホニル基およびそれらの異性体基を意味する。

[0115] 本明細書中、「C2~20アルケニルスルホニル基」とは、エテニルスルホニル、プロペニルスルホニル、ブテニルスルホニル、ペンテニルスルホニル、ヘキセニルスルホニル、ヘプテニルスルホニル、オクテニルスルホニル、ノネニルスルホニル、デセニルスルホニル、ウンデセニルスルホニル、ドデセニルスルホニル、トリデセニルスルホニル、テトラデセニルスルホニル、ペンタデセニルスルホニル、ヘキサデセニルスルホニル、ヘプタデセニルスルホニル、オクタデセニルスルホニル、ノナデセニルスルホニル、イコセニルスルホニル基およびそれらの異性体基を意味する。

[0116] 本明細書中、「C2~20アルキニルスルホニル基」とは、エチニルスルホニル、プロピニルスルホニル、ブチニルスルホニル、ペンチニルスルホニル、ヘキシニルスルホニル、ヘプチニルスルホニル、オクチニルスルホニル、ノニニルスルホニル、デシニルスルホニル、ウンデシニルスルホニル、ドデシニルスルホニル、トリデシニルスルホニル

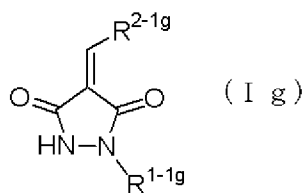
ル、テトラデシニルスルホニル、ペンタデシニルスルホニル、ヘキサデシニルスルホニル、ヘプタデシニルスルホニル、オクタデシニルスルホニル、ノナデシニルスルホニル、イコシニルスルホニル基およびそれらの異性体基を意味する。

[0117] 本明細書中、「C1~20アシル基」とは、メタノイル、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイル、イコサノイル基およびそれらの異性体基を意味する。

[0118] 本明細書中、「C1~20アシルオキシ基」とは、メタノイルオキシ、エタノイルオキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ、オクタノイルオキシ、ノナノイルオキシ、デカノイルオキシ、ウンデカノイルオキシ、ドデカノイルオキシ、トリデカノイルオキシ、テトラデカノイルオキシ、ペンタデカノイルオキシ、ヘキサデカノイルオキシ、ヘプタデカノイルオキシ、オクタデカノイルオキシ、ノナデカノイルオキシ、イコサノイルオキシ基およびそれらの異性体基を意味する。

[0119] 本明細書中、一般式(I)で示される化合物の幾何異性体とは、一般式(Ig)

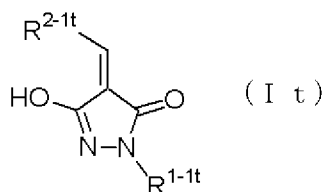
[0120] [化14]



[0121] [式中、R<sup>1-1g</sup>およびR<sup>2-1g</sup>は、それぞれ一般式(I)におけるR<sup>1-1</sup>およびR<sup>2-1</sup>と同じ意味を表す。]を意味する。

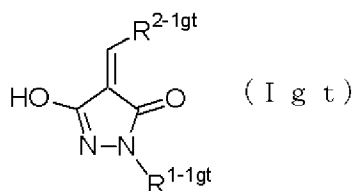
[0122] また、一般式(I)で示される化合物、および一般式(Ig)で示される化合物の互変異性体とは、一般式(It)

[0123] [化15]



[0124] [式中、 $R^{1-1t}$ および $R^{2-1t}$ は、それぞれ一般式(I)における $R^{1-1}$ および $R^{2-1}$ と同じ意味を表す。]、および一般式(Igt)

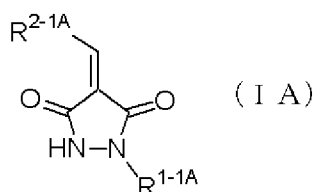
[0125] [化16]



[0126] [式中、 $R^{1-1gt}$ および $R^{2-1gt}$ は、それぞれ一般式(I)における $R^{1-1}$ および $R^{2-1}$ と同じ意味を表す。]を意味する。

[0127] 本明細書中、一般式(I)における好ましい化合物は、一般式(IA)

[0128] [化17]

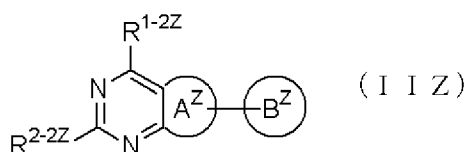


[0129] [式中、 $R^{1-1A}$ および $R^{2-1A}$ は、それぞれ国際公開第2005/000281号パンフレットに記載の $R^1$ および $R^2$ と同じ意味を表す。]で表すことができる。

[0130] また、一般式(IA)における、好ましい基や好ましい化合物としては、例えば、国際公開第2005/000281号パンフレットに記載のそれと同様のもの、および実施例に記載されたものを挙げるができる。

[0131] 本明細書中、一般式(II)における好ましい化合物は、一般式(IIZ)

[0132] [化18]



[0133] [式中、環 $A^Z$ は前記環Aと同じ意味を表し、環 $B^Z$ は置換基を有していてもよい5~6員の飽和環を表し、 $R^{1-2Z}$ は前記 $R^{1-2}$ と同じ意味を表し、 $R^{2-2Z}$ は保護されていてもよいメルカプト基を表す。]で表すことができる。

[0134] ここで、環 $B^Z$ が表す「置換基を有していてもよい5~6員の飽和環」における「5~6

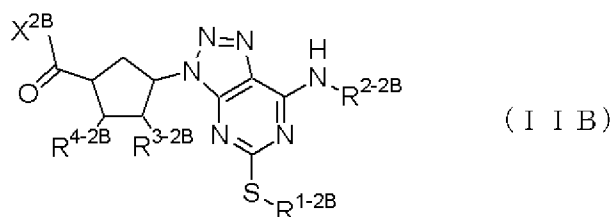
員の飽和環」としては、例えば、「5～6員の飽和炭素環」および、「5～6員の飽和複素環」等が挙げられる。「5～6員の飽和炭素環」としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン等が挙げられる。「5～6員の飽和複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、テトラヒドロイソキサゾール(イソオキサゾリジン)、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン等が挙げられる。

[0135] 環B<sup>Z</sup>が表す「置換基を有していてもよい5～6員の飽和複素環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。このような「置換基」としては、例えば、前記一般式(I)の「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものと同様のもの等が挙げられる。

[0136] R<sup>2-2Z</sup>が表す「保護されていてもよいメルカプト基」としては、メルカプト基の他、例えば、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基で保護されたメルカプト基、置換基を有していてもよい環状基で保護されたメルカプト基等が挙げられる。ここで、メルカプト基の保護に用いられる「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」や「置換基を有していてもよい環状基」は、前記一般式(I)の「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」や「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としてそれぞれ例示したものと同様のもの等が挙げられる。

[0137] 本明細書中、一般式(II)におけるさらに好ましい化合物は、一般式(IIB)

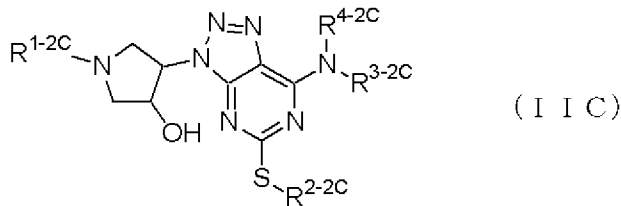
[0138] [化19]





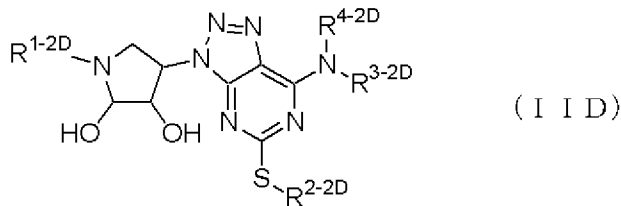
[0139] [式中、 $R^{1-2B}$ 、 $R^{2-2B}$ 、 $R^{3-2B}$ 、 $R^{4-2B}$ 、および $X^{2B}$ は、それぞれ国際公開第99/05144号パンフレットに記載の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および $X$ と同じ意味を表す。]、一般式(IIC)

[0140] [化20]



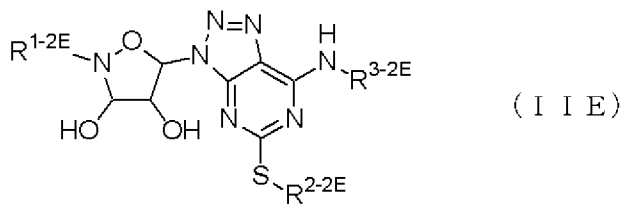
[0141] [式中、 $R^{1-2C}$ 、 $R^{2-2C}$ 、 $R^{3-2C}$ 、および $R^{4-2C}$ は、それぞれ国際公開第01/19826号パンフレットに記載の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ と同じ意味を表す。]、一般式(IID)

[0142] [化21]



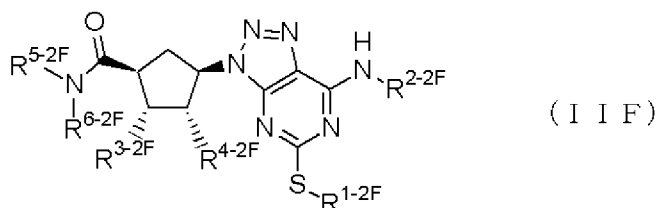
[0143] [式中、 $R^{1-2D}$ 、 $R^{2-2D}$ 、 $R^{3-2D}$ 、および $R^{4-2D}$ は、それぞれ国際公開第01/36421号パンフレットに記載の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ と同じ意味を表す。]、一般式(IIE)

[0144] [化22]



[0145] [式中、 $R^{1-2E}$ 、 $R^{2-2E}$ 、および $R^{3-2E}$ は、それぞれ国際公開第01/36438号パンフレットに記載の $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ と同じ意味を表す。]、一般式(IIF)

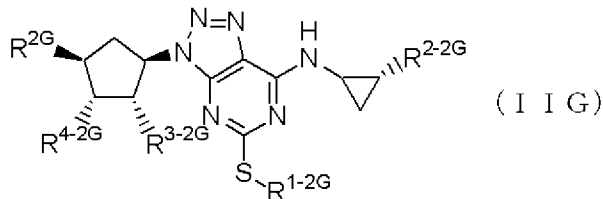
[0146] [化23]



[0147] [式中、 $R^{1-2F}$ 、 $R^{2-2F}$ 、 $R^{3-2F}$ 、 $R^{4-2F}$ 、 $R^{5-2F}$ 、および $R^{6-2F}$ は、それぞれ国際公開第9

9/41254号パンフレットに記載の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ と同じ意味を表す。]  
、および一般式(IIG)

[0148] [化24]

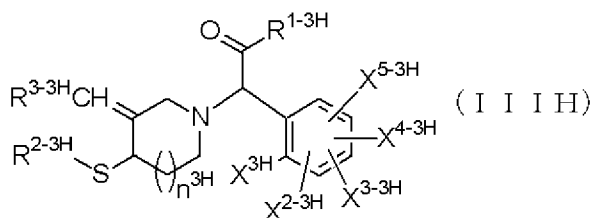


[0149] [式中、 $R^{1-2G}$ 、 $R^{2-2G}$ 、 $R^{3-2G}$ 、 $R^{4-2G}$ 、および $R^{2G}$ が表す基の意味は、それぞれ国際公開第00/34283号パンフレットに記載の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および $R$ と同じ意味を表す。]で表すことができる。

[0150] また、一般式(IIB)、(IIC)、(IID)、(IIE)、(IIF)、(IIG)、における、好ましい基や好ましい化合物としては、それぞれ、国際公開第99/05144号パンフレット、国際公開第01/19826号パンフレット、国際公開第01/36421号パンフレット、国際公開第01/36438号パンフレット、国際公開第99/41254号パンフレット、および国際公開第00/34283号パンフレットに記載のそれと同様のもの、および実施例に記載されたものを挙げる  
ことができる。

[0151] 本明細書中、一般式(III)における好ましい化合物は、一般式(IIIH)

[0152] [化25]

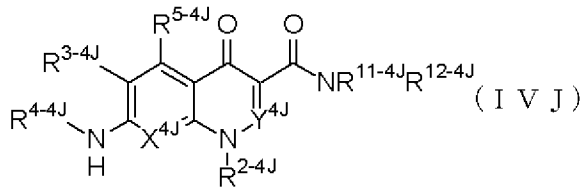


[0153] [式中、 $R^{1-3H}$ 、 $R^{2-3H}$ 、 $R^{3-3H}$ 、 $R^{4-3H}$ 、 $X^{3H}$ 、 $X^{2-3H}$ 、 $X^{3-3H}$ 、 $X^{4-3H}$ 、 $X^{5-3H}$ 、および $n^3$ <sup>H</sup>が表す基の意味は、それぞれ特開2005-179350号公報に記載の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、および $n$ と同じ意味を表す。]で表すことができる。

[0154] また、一般式(IIIH)における、好ましい基や好ましい化合物としては、例えば、特開2005-179350号公報に記載のそれと同様のもの、および実施例に記載されたものを挙げる  
ことができる。

[0155] 本明細書中、一般式(IV)における好ましい化合物は、一般式(IVJ)

[0156] [化26]



[0157] [式中、 $R^{2-4J}$ 、 $R^{3-4J}$ 、 $R^{4-4J}$ 、 $R^{5-4J}$ 、 $R^{11-4J}$ 、 $R^{12-4J}$ 、 $X^{4J}$ 、および $Y^{4J}$ が表す基の意味は、それぞれ特開2005-053903号公報に記載の $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $X$ 、および $Y$ と同じ意味を表す。]で表すことができる。

[0158] また、一般式(IVJ)における、好ましい基や好ましい化合物としては、例えば、特開2005-053903号公報に記載のそれと同様のもの、および実施例に記載されたものを挙げるができる。

[0159] また、本発明においてはさらに、「 $P2Y_{12}$  受容体および/または $P2Y_{14}$  受容体ブロッカーとしての低分子化合物」の好ましい具体例として、例えば、クロピドグレル、チクロピジン、カングレロール、プラスグレル、AZD-6140、INS-50589、INS-49266、AR-C66096、ARL-67085、GR-144043、ロキシフィバン、MRS2395またはそれらの塩等を挙げることができる。これらの化合物の詳細(例えば、構造、薬理活性、製造方法等)については、公知のデータベースやインターネット等で知ることができるが、何れも $P2Y_{12}$  受容体のアンタゴニストとして開発されている、もしくは開発されていた化合物である。

[0160] 尚、本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

[0161] [化27]



[0162] は紙面の向こう側(すなわち $\alpha$ -配置)に結合していることを表し、

[0163] [化28]



[0164] は紙面の手前側(すなわち $\beta$ -配置)に結合していることを表し、

[0165] [化29]

／  
[0166] は、 $\alpha$ -配置と $\beta$ -配置の任意の比率の混合物であることを表す。

[0167] 本発明において、一般式(I)で示される化合物、一般式(II)で示される化合物、一般式(III)で示される化合物、一般式(IV)で示される化合物(以下、これらをまとめて、一般式(I)~(IV)で示される化合物と略記する場合がある。)、または、クロピドグレール、チクロピジン、カングレロール、プラスグレール、AZD-6140、INS-50589、INS-49266、AR-C66096、ARL-67085、GR-144043、ロキシフィバン、MRS2395といったP2Y<sub>12</sub>アンタゴニスト等の塩には、薬理的に許容されるものすべてが含まれる。薬理的に許容される塩は低毒性で、かつ水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えば、アルカリ金属(例えば、カリウム、ナトリウム、リチウム等)の塩、アルカリ土類金属(例えば、カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩(例えば、テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン(例えば、トリエチルアミン、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、リジン、アルギニン、オルニチン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩、酸付加物塩(例えば、無機酸塩(例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩(例えば、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等)等)等が挙げられる。

[0168] 本発明において、一般式(I)~(IV)で示される化合物の溶媒和物としては、例えば、水やアルコール系溶媒(例えば、エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。溶媒和物は低毒性で、かつ水溶性のものが好ましい。尚、一般式(I)~(IV)で示される化合物の溶媒和物には、前記の塩の溶媒和物も含まれる。

[0169] 一般式(I)~(IV)で示される化合物、または、クロピドグレール、チクロピジン、カングレロール、プラスグレール、AZD-6140、INS-50589、INS-49266、AR-C66096、ARL-670

85、GR-144043、ロキシフィバン、MRS2395といったP2Y<sub>12</sub>アンタゴニスト等の化合物は、公知の方法を用いて、容易に前記の塩や溶媒和物に変換することができる。

[0170] 本発明において、一般式(II)で示される化合物のN-オキシド体とは、一般式(II)で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表す。また、一般式(II)で示される化合物のN-オキシド体は、さらに上記のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩となってもよい。

[0171] 一般式(I)で示される化合物、一般式(II)で示される化合物、または一般式(III)で示される化合物(以下、これらをまとめて、一般式(I)～(III)で示される化合物と略記する場合がある。)のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式(I)～(III)で示される化合物に変換する化合物をいう。一般式(I)～(III)で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば、一般式(I)～(III)で示される化合物がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、一般式(I)～(III)で示される化合物のアミノ基が、エイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等);一般式(I)～(III)で示される化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、一般式(I)～(III)で示される化合物の水酸基が、アセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等);一般式(I)～(III)で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、一般式(I)～(III)で示される化合物のカルボキシ基が、エチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等)等が挙げられる。これらの化合物は公知の方法によって製造することができる。また、一般式(I)～(III)で示さ

れる化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163～198頁に記載されているような、生理的条件下で一般式(I)～(III)で示される化合物に変化するものであってもよい。さらに、一般式(I)～(III)で示される化合物、または一般式(II)で示される化合物のプロドラッグは、前記した塩、或いは溶媒和物(例えば、水、アルコール系溶媒(例えば、エタノール等)等の溶媒和物等)等であってもよく、同位元素(例えば、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ 等)等で標識されていてもよい。

[0172] 一般式(I)で示される化合物、その幾何異性体、その互変異性体、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、一般式(II)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、一般式(III)で示される化合物、その塩、またはそれらのプロドラッグ、ならびに一般式(IV)で示される化合物、またはその塩は、それ自体公知の方法、例えば、国際公開第2005/000281号パンフレット、国際公開第99/05144号パンフレット、国際公開第01/19826号パンフレット、国際公開第01/36421号パンフレット、国際公開第01/36438号パンフレット、国際公開第99/41254号パンフレット、国際公開第00/34283号パンフレット、特開2005-179350号公報、特開2005-053903号公報等に記載された方法、これらに準ずる方法、またはコンプリヘンシヴ・オーガニック・トランスフォーメーションズ:ア・ガイド・トゥー・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ、セカンド・エディション(リチャードC. ラロック、ジョンワイリーアンドサンズInc, 1999)[Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)]に記載された方法等に従って、またはそれらの方法を適宜組み合わせることにより製造することができる。反応の生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、或いはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。また所望によって、凍結乾燥等の処理に付してもよい。

[0173] 本発明で用いられる一般式(I)で示される化合物、その幾何異性体、その互変異性体、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、一般式(II)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、一

般式(III)で示される化合物、その塩、またはそれらのプロドラッグ、ならびに一般式(IV)で示される化合物、またはその塩、ならびに、チクロピジン、カングレロール、プラスグレル、AZD-6140、INS-50589、INS-49266、AR-C66096、ARL-67085、GR-144043、ロキシフィバン、MRS2395等の化合物は、実質的に純粋で単一な物質であるものに限定されず、不純物(例えば、製造工程に由来する副生成物、溶媒、原料等、または分解物等)を、医薬品原薬として許容される範囲であれば含有していてもよい。医薬品原薬として許容される不純物の含有量は、何れの化合物を用いるかでも異なるし、また医薬品としての投与形態(例えば、静脈内投与、経口投与、経皮投与等)によっても異なるので、適宜有効性と毒性を評価しつつその量を定めることが好ましい。

- [0174] 本発明によって、疼痛の予防、治療および/または症状進展抑制を目的に、前記「 $P2Y_{12}$  受容体および/または $P2Y_{14}$  受容体ブロッカー」の有効量(すなわち、疼痛の予防、治療および/または症状進展抑制効果を発揮するに十分な量)を哺乳動物(例えば、ヒトや非ヒト動物等、好ましくはヒト、特に好ましくは患者)に投与する方法が開示される。
- [0175] 本発明において、「予防」とは疼痛がおこらないようにすること、またはおこっても軽度の疼痛にとどめることを、「治療」とは疼痛をやわらげることを、「症状進展抑制」とは疼痛の亢進(例えば、疼痛範囲の拡大、疼痛程度の亢進、疼痛頻度の亢進等)をとどめることを意味する。また、「予防」には、周期的に訪れる痛みにおいて、次の痛みの発生を抑えるという意味や、痛覚閾値の低下を妨げるという意味も含まれ、「治療」には、低下した痛覚閾値を正常に戻すという意味も含まれる。
- [0176] 本発明において、疼痛としては、一般的に疼痛[pain]と認知される感覚であればどのようなものであってもよい。例えば、三叉神経痛等のように、疼痛自体が疾患の主体をなす疾患そのものであってもよく、例えば、関節リウマチ等のように、疼痛を症状の一つとして示す疾患、いわゆる有痛性疾患の一症状であってもよい。本発明は、これら何れの疼痛に対しても、予防、治療および/または症状進展抑制方法として用いられるものである。
- [0177] 一般的に疼痛は、その特徴に応じて種々のカテゴリーに分類される。例えば、痛み

の原因によって、例えば、侵害受容性疼痛[nociceptive pain]、神経因性疼痛[neurogenic pain]、心因性疼痛[psychogenic pain]等に分類されたり、痛みの発生部位によって、例えば、内臓痛[visceral pain]、体性痛[somatic pain]（例えば、表面痛（表在痛）[superficial pain]、深部痛[deep pain]、口腔顔面痛[orofacial pain]等）、関連痛[referred pain]等に分類されたりする場合がある。また、痛みの種類によって、例えば、速い痛み[fast pain]と遅い痛み[slow pain]、急性痛[acute pain]と慢性痛[chronic pain]、自発痛[spontaneous pain]と誘発痛[evoked pain]、持続痛[continuous pain]と突出痛[breakthrough pain]等に分類されたり、交感神経の関与の有無によって、例えば、交感神経非依存性疼痛[sympathetic independent pain]や交感神経依存性疼痛[sympathetic dependent pain]等に分類されたりする場合もある。さらに、痛みの原因疾患によって、例えば、癌性疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性疼痛等に分類されたりする場合もある。本発明における疼痛は、これらの分類において、いずれの範疇に属するものであってもよい。また、本発明における疼痛には、「しびれ」と認知される感覚も含まれる。すなわち、本発明における疼痛は、(2R)-2-プロピルオクタン酸、その塩、またはそのプロドラッグの投与対象となりうる哺乳動物（例えば、ヒトや非ヒト動物等、好ましくはヒト、特に好ましくは患者）が、「痛み」または「しびれ」と感じているものであればどのようなものであってもよい。

[0178] 侵害受容性疼痛[nociceptive pain]は、組織が傷つくこと、或いは組織が傷つく危険性を持った刺激が加わることによっておこる痛みであればよい。侵害受容性疼痛は、侵害受容器を介した疼痛であり、その原因によって、外来刺激による痛み（例えば、侵害的機械刺激、熱刺激、化学刺激等）と内因性の刺激（例えば、器質的疾患による痛み、炎症性疼痛）等による痛みにも分類することもできる。具体的には、例えば、切り傷、打撲、骨折、挫滅創、やけど、手術、癌等の、生体組織の傷害に起因する痛み等が本発明における侵害受容性疼痛に含まれる。

[0179] 心因性疼痛[psychogenic pain]は、心理的障害に関連して起こる痛みを意味するが、本発明においては、明確に心理的障害が存在しない場合であっても、解剖学的に説明のつかない疼痛や、痛みに見合うだけの病変が見出されない痛みを感じる場合も含むものとする。また、心因性疼痛は、慢性疼痛症候群と称されることもある。心



因性疼痛としては、例えば、疼痛性障害、身体表現性障害、精神生理的障害、心因性疼痛障害等が含まれる。

[0180] 神経因性疼痛[neurogenic pain]は、末梢神経或いは中枢神経系そのもの(脳、脊髄等)の機能異常による病的な痛み、および／または侵害受容器を介さず痛みの伝導路の中で異常興奮が発生することによって生じる疼痛をいい、1994年の国際疼痛学会[International Association for the Study of Pain]で提唱されているように、「神経系の一過性の機能異常による痛み」と、いわゆる神経障害性疼痛[neuropathic pain]と呼ばれるような、「末梢神経および／または中枢神経の損傷や機能異常による病的な痛み(中枢痛[central pain])」を包含するものとする。尚、神経障害の種類は単一性神経障害であっても多発性神経障害であってもよい。具体的には、外傷、圧迫、感染、癌、虚血、或いは糖尿病等の代謝性障害等の原因によって神経、神経叢、或いは神経周囲軟組織が損傷または変性する神経障害をきたし、かかる神経障害によって惹き起こされる何らかの機能異常による疼痛閾値の低下等の持続する疼痛知覚の異常な状態を意味する。

[0181] 以下、本発明における疼痛を、具体的に疾患名を挙げて例示する。前記したように、これらの疾患名は、疼痛そのものを表す名称である場合と、有痛性疾患の名称である場合がある。また前記したように、痛みの分類にはいくつもの分類方法があるため、以下の記載では、同一の疾患名が幾つかのカテゴリーで複数回例示されていてもよいものとする。

[0182] 本発明において、疼痛としては、例えば、頭痛(例えば、偏頭痛、筋緊張性頭痛、群発頭痛、その他の症候性頭痛等)、口腔顔面痛(例えば、歯痛、舌痛症、顎関節症、三叉神経痛等)、頸肩腕痛(例えば、頸部椎間板ヘルニア、変形性頸椎症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎(五十肩)、頸部脊柱管狭窄症、胸部出口症候群、腕神経叢引き抜き損傷、肩手症候群、外傷性頸部症候群(むち打ち症)等)、胸痛、腹痛(例えば、急性腹症、胆石症、急性膵炎、尿路結石症等)、腰背部痛(例えば、腰部椎間板ヘルニア、変形性腰椎症、腰部脊柱管狭窄症、腰椎分離症、腰椎すべり症、椎間関節症等)、膝の痛み、筋骨格系の痛み(例えば、筋肉痛(例えば、筋・筋膜痛症候群(MPS)、線維性筋痛症候群(FMS)等)、関節痛(例えば、関節炎、関節リウマ

チ(RA)、痛風等)、脊椎関連の痛み、骨の痛み等)、血流障害による痛み(例えば、閉塞性動脈硬化症(ASO)、バージャー病(TAO)等)、外傷による痛み、神経因性疼痛(例えば、神経痛(例えば、三叉神経痛、肋間神経痛、感覚異常性大腿神経痛、鼠径神経痛、伏在神経痛、正中神経痛、尺骨神経痛、坐骨神経痛、神経根痛等)、带状疱疹疼痛(例えば、急性期带状疱疹疼痛、带状疱疹後疼痛(慢性期)等)、糖尿病性疼痛(例えば、糖尿病性ニューロパシー、大径線維ニューロパシー、小径線維ニューロパシー、近位筋優位運動ニューロパシー、急性単神経障害、圧迫による麻痺等)、絞扼性神経障害(例えば、胸郭出口症候群、肩甲上神経絞扼障害、肩甲背神経絞扼障害、四辺形間隙症候群、円回内筋症候群、前骨間神経症候群、肘部管症候群、遅発性尺骨神経麻痺、後骨間神経症候群、手根管症候群、尺骨神経管症候群、Wartenberg病、Blowler's thumb、知覚異常性大腿痛、梨状筋症候群、Hunter管症候群、総腓骨神経絞扼障害、足根管症候群、前足根管症候群、Morton病、頸部脊柱管狭窄症、腰部脊柱管狭窄症、広範脊柱管狭窄症等)、腰痛関連ニューロパシー、腕神経叢引き抜き損傷、反射性交感神経性ジストロフィー(複雑性局所疼痛症候群タイプ1)、反射性交感神経性萎縮症、カウザルギー(灼熱痛、複雑性局所疼痛症候群タイプ2)、有痛性神経障害、脊髄損傷後疼痛、幻影痛(例えば、幻肢痛、幻歯痛等)、中枢性疼痛(例えば、視床症候群、Dejerine-Roussy症候群、視床痛(例えば、脳卒中後視床痛等)、脳卒中後痛等)、求心路遮断痛、医原性ニューロパシー、交感神経依存性疼痛、逆行性C線維興奮症候群(ABC症候群[Angry Backfiring C-nociceptor syndrome])、癌性疼痛、HIV関連神経因性疼痛、結石誘発疼痛(例えば、尿路結石(例えば、腎結石、尿管結石、膀胱結石、尿道結石等)による疼痛、胆嚢結石による疼痛、精管結石による疼痛等)、術後痛、慢性頭痛、口腔顔面痛(例えば、歯痛、舌痛症、顎関節症、三叉神経痛等)、非定型性顔面痛(例えば、抜歯後等の非定型性顔面痛等)、肩関節周囲炎、変形性関節症、関節炎、リウマチに伴う疼痛、バックペイン、多発性硬化症、薬物治療によって誘発される疼痛、放射線治療によって誘発される疼痛、麻薬性鎮痛薬の効果が十分に得られない疼痛等)等が挙げられる。

[0183] 本発明において、好ましい疼痛は神経因性疼痛(とりわけ、癌性疼痛、带状疱疹後

疼痛、糖尿病性疼痛、HIV関連神経因性疼痛、結石誘発疼痛、神経痛、または口腔顔面痛等)である。尚、本発明における神経因性疼痛としては、前記の疾患の他に、知覚過敏(特に痛覚過敏等)、自発痛等も好ましい。

[0184] 本発明の、「P2Y<sub>12</sub> 受容体および/またはP2Y<sub>14</sub> 受容体ブロッカーを含有してなる疼痛の予防、治療および/または症状進展抑制剤」(以下、本発明の剤と略記する場合がある。)は、前記の疼痛のうち、神経因性疼痛を対象とすることが好ましい。特に、癌性疼痛、帯状疱疹後疼痛、糖尿病性疼痛、HIV関連神経因性疼痛、結石誘発疼痛、神経痛、口腔顔面痛、または痛覚過敏等に対して用いることが好ましく、これらの痛みを、特にアロディニアによる痛みをも予防、治療および/または症状進展抑制することができる。

[0185] 本発明ではまた、P2Y<sub>12</sub> 受容体および/またはP2Y<sub>14</sub> 受容体陽性細胞抑制を目的に、さらにはP2Y<sub>12</sub> 受容体および/またはP2Y<sub>14</sub> 受容体抑制を目的に、前記「P2Y<sub>12</sub> 受容体および/またはP2Y<sub>14</sub> 受容体ブロッカー」の有効量(すなわち、疼痛の予防、治療および/または症状進展抑制効果を発揮するに十分な量)を哺乳動物(例えば、ヒトや非ヒト動物等、好ましくはヒト、特に好ましくは患者)に投与する方法が開示される。

[0186] 「P2Y<sub>12</sub> 受容体および/またはP2Y<sub>14</sub> 受容体陽性細胞」とは、P2Y<sub>12</sub> 受容体および/またはP2Y<sub>14</sub> 受容体を発現している細胞を意味するものであり、たとえ1分子でもかかる受容体を発現していればその細胞は陽性細胞に含まれる。「P2Y<sub>12</sub> 受容体および/またはP2Y<sub>14</sub> 受容体陽性細胞抑制」とは、該P2Y<sub>12</sub> 受容体および/またはP2Y<sub>14</sub> 受容体陽性細胞を、「質的に」或いは「量的に」抑制することを意味し、具体的には、(1)該細胞を減少させたり、(2)該細胞の増加を抑制したり、或いは(3)該細胞の細胞機能を抑制したりすること等が含まれる。ここで、(1)や(2)に記載の作用は、細胞の分化、増殖、或いは寿命等の何れの調節に起因するものであってもよい。(3)に記載の細胞機能は、普遍的に細胞が有する機能であってもよいが、なかでも、P2Y<sub>12</sub> 受容体および/またはP2Y<sub>14</sub> 受容体に関連する細胞機能、とりわけ何らかの疾患や病状を、特に後述の疼痛を導くような細胞機能が好ましく挙げられる。

[0187] 「P2Y<sub>12</sub> 受容体および/またはP2Y<sub>14</sub> 受容体抑制」とは、該P2Y<sub>12</sub> 受容体および/

またはP2Y<sub>14</sub>受容体を、「質的に」或いは「量的に」抑制することを意味し、具体的には、(1)該受容体を減少させたり、(2)該受容体の増加を抑制したり、或いは(3)該受容体の受容体機能を抑制したりすること等が含まれる。ここで、(1)や(2)に記載の作用は、蛋白合成、蛋白分解、インターナリゼーション(internalization)、或いはシェディング(shedding)等の何れの調節に起因するものであってもよい。(3)に記載の受容体機能としては、例えば、該受容体への生体内リガンドの結合、該受容体に生体内リガンドが結合した際のシグナル伝達(例えば、受容体のクラスターリング、蛋白質のリン酸化や脱リン酸化、セカンドメッセンジャーの生成、遺伝子発現等)等が好ましく挙げられる。

[0188] 「P2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体ブロッカー」の有効量を投与して、「P2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体陽性細胞」或いは「P2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体」を抑制することにより、前記の疼痛以外にも、これらの細胞或いは受容体が関与する疾患、例えば、感染症及び寄生虫症、新生物、血液および造血器の疾患ならびに免疫機構の障害、内分泌・栄養および代謝疾患、精神および行動の障害、神経系の疾患、眼および付属器の疾患、耳および乳様突起の疾患、循環器系の疾患、呼吸器系の疾患、消化器系の疾患、皮膚および皮下組織の疾患、筋骨格系および結合組織の疾患、尿路性器系の疾患等の予防、治療および/または症状進展抑制が可能である。これらの疾患の詳細については、国際疾病分類第10版(ICD10)に詳しく記載されている。

[0189] 前記したように、「P2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体ブロッカー」には、例えば、(a)低分子化合物、(b)抗体、(c)アンチセンス、(d)短鎖干渉RNA、(e)デコイ、(f)リボザイム、(g)アプタマー等の形態を有するものが存在する。これらの物質を、疼痛の予防、治療および/または症状進展抑制を目的に、或いはP2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体陽性細胞抑制を目的に、さらにはP2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体抑制を目的に生体に投与する場合には、有効成分であるこれらの物質の形態にそれぞれ応じた医薬組成物として投与する必要がある。

[0190] 例えば、低分子化合物を哺乳動物に投与する場合、医薬組成物の形態としては、例えば、経口投与用製剤(例えば、内服用固形剤、内服用液剤等)や非経口投与用

製剤(例えば、注射剤、外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤、膺坐剤等)等が挙げられる。

[0191] 内服用固形剤としては、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤(ハードカプセル剤、ソフトカプセル剤)、散剤、顆粒剤等が挙げられる。これらの内服用固形剤は、有効成分と種々の添加剤(例えば、賦形剤(例:ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等)、結合剤(例:ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(例:繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(例:ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(例:グルタミン酸、アスパラギン酸等)等)とを混合し、公知の方法を用いて製造することができる。またこれらの内服用固形剤には所望によって、コーティング剤(例:白糖、ゼラチン、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フタレート等)を用いて、一層または二層以上のコーティングを施してもよい。

[0192] 内服用液剤としては、例えば、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等が挙げられる。これらの内服用液剤は、有効成分を一般的に用いられる希釈剤(例えば、精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化して製造することができる。またこれらの内服用液剤には所望によって、種々の添加剤(例えば、湿潤剤(例:グリセリン、プロピレングリコール等)、懸濁化剤(例:カルメロース、寒天、ゼラチン、メチルセルロース等)、乳化剤(例:アラビアゴム、ポピドン、モノステアリン酸グリセリン等)、甘味剤(例:果糖、ブドウ糖等)、風味剤(例:コーヒー、茶、ココア等)、芳香剤(例:オレンジ油、チモール等)、保存剤(例:安息香酸、安息香酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等)、緩衝剤(例:クエン酸、リン酸水素二ナトリウム、クエン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸、乳酸等)等)を加えてもよい。

[0193] 注射剤は、溶液である一般的な注射剤に加え、例えば、懸濁注射剤や乳濁注射剤等であってもよく、さらには、用時に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤(例えば、凍結乾燥品)等であってもよい。これらの注射剤は、例えば、筋肉内、皮下、皮内、動脈内、静脈内、腹腔内、脊髄腔内等に投与される。注射剤はまた、点滴で投与してもよい。これらの注射剤は、有効成分を溶剤(例えば、注射用蒸留水、生理食塩水

、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせ等)に溶解、懸濁または乳化して製造することができる。またこれらの注射剤には所望によって、種々の添加剤(例えば、安定剤、溶解補助剤(例:グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤(例:メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等)、乳化剤(例:ポリソルベート80(登録商標)等)、無痛化剤(例:プロカイン、塩酸リドカイン等)、緩衝剤(例:塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸水素二ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム等)、保存剤(例:ベンジルアルコール等)等)を加えてもよい。これらの注射剤は通常、最終工程において滅菌するか、または無菌操作法によって製造される。また凍結乾燥品等の固形の注射剤の場合は、用時(使用前)に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用される。

[0194] その他の非経口投与用製剤、例えば、外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤、膣坐剤等の製剤についても、公知の処方に準じて製造することができる。

[0195] また例えば、抗体を哺乳動物に投与する場合、医薬組成物の形態としては、例えば、注射剤(点滴を含む)、坐剤、経鼻剤、舌下剤、経皮吸収剤等が挙げられる。モノクローナル抗体やポリクローナル抗体は高分子蛋白質であることから、バイアル瓶等のガラス容器や注射筒等への吸着が著しい上に不安定であり、種々の物理化学的因子、例えば、熱、pH及び湿度等により容易に失活することが予想される。従って、安定な形で製剤化するために、安定化剤、pH調整剤、緩衝剤、可溶化剤、界面活性剤等を添加することが好ましい。安定化剤としては、例えば、グリシン、アラニン等のアミノ酸類、デキストラン40及びマンノース等の糖類、ソルビトール、マンニトール、キシリトール等の糖アルコール等が挙げられ、またこれらの二種以上を組み合わせ使用してもよい。これらの安定化剤の添加量は、抗体の重量に対して概ね0.01倍乃至100倍、特に0.1倍乃至10倍程度添加することが好ましい。これら安定化剤を加えることにより、液状製剤或いは凍結乾燥製剤の保存安定性を向上することができる。緩衝剤としては、例えば、リン酸バッファー、クエン酸バッファー等が挙げられる。緩衝剤は、液状製剤或いは凍結乾燥製剤の再溶解後の水溶液のpHを調製し、抗体

の安定性、溶解性を向上することができる。緩衝剤の添加量は、例えば、液状製剤或いは凍結乾燥製剤を再溶解した後の液量に対して概ね1mM乃至10mM程度とすることが好ましい。界面活性剤としては、例えば、ポリソルベート20、プルロニックF-68、ポリエチレングリコール等を用いることが好ましく、特にポリソルベート80等を用いることが好ましい。またこれらの二種以上を組み合わせ使用してもよい。前記したように、抗体のような高分子蛋白質は容器の材質であるガラスや樹脂等に吸着しやすい。従って、界面活性剤を添加することによって、液状製剤或いは凍結乾燥製剤の再溶解後の抗体の、容器への吸着を防止することができる。界面活性剤の添加量は、例えば、液状製剤或いは凍結乾燥製剤を再溶解した後の液の重量に対して概ね0.001%乃至1.0%程度添加することが好ましい。以上のような安定化剤、緩衝剤、或いは吸着防止剤を加えることで、前記抗体の製剤を調製することができるが、特に医療用または動物用注射剤として用いる場合は、浸透圧として許容される浸透圧比は1乃至2が好ましい。浸透圧比は、製剤化に際して塩化ナトリウムの増減により調製することができる。製剤中の抗体含量は、適用疾患、適用投与経路などに応じて適宜調整することができる。例えば、前記抗体をヒトに対して投与する際には、約0.1mg/kg乃至100mg/kgを1日乃至30日間に1回投与すればよい。

[0196] また例えば、アンチセンス、短鎖干渉RNA、デコイ、リボザイム、アプタマー等の、いわゆる核酸分子を哺乳動物に投与する場合、望ましい薬効を得るために、種々の公知文献に記載されているような医薬組成物を用いることが好ましい。

[0197] 例えば、核酸分子を投与する方法は、Trends Cell Biol., 2, 139, 1992 および Delivery Strategies for Antisense Oligonucleotide Therapeutics (ed. khtar, 1995) 等に詳しく記載されている。特に、RNA分子を用いる方法については、国際公開第94/02595号パンフレットにも詳しく記載されている。これらの文献は、リポソームへの封入、イオントフォーシス、或いは、他の媒体(例えば、ヒドロゲル、シクロデキストリン、生分解性ナノカプセル、生体接着性小球体等)への組込み等について記載するものであるが、本発明で用いる核酸分子を投与する方法は、これらに限定されるものではない。例えば、核酸分子とこれら媒体の組み合わせを、或いは核酸分子そのものを、細胞または組織に ex vivo で投与することもできるし、静脈内等に直接注入したり、カテー

テルや注入ポンプ、ステント等を用いて投与することもできる。例えば、Neuroscience Letters, 257, 135-138, 1998 ; Mol. Brain Research, 55, 151-164, 1998 ; J. Endocrinol., 157, 169-175, 1998 ; Neuroscience Letters, 247, 21-24, 1998 には浸透圧ポンプを用いて、例えば、Neurosurg. Focus, 3, article 4, 1997 には直接注入によって、中枢神経系にオリゴヌクレオチドを投与する方法が記載されている。中枢神経系への投与については、これ以外にも、Drug Delivery Systems : Technologies and Commercial Opportunities, Decision Resources, 1998 等に詳しく記載されている。

- [0198] その他の投与方法や投与経路、それに用いる医薬組成物の形態等については、例えば、国際公開第93/23569号パンフレット、国際公開第99/05094号パンフレット、国際公開第99/04819号パンフレット、国際公開第94/02595号パンフレット等に詳しく記載されているので、これらを準用することができる。
- [0199] これらの医薬組成物を、疼痛、とりわけ神経因性疼痛等に対する予防、治療および／または症状進展抑制に適用する場合、その医薬組成物の投薬期間は、例えば予防効果を期待するものであれば実質的に疼痛の発生が抑制されるまで、例えば治療効果を期待するものであれば実質的に治療が完了するまで、例えば症状進展抑制効果を期待するものであれば症状進展が実質的に抑制されるまでの何れの期間であつてもよい。また所望によって適当な休薬期間をおいて、間歇的に投薬しても構わない。間歇的投与では、休薬期間は1日以上30日以下であることが好ましく、例えば、1日おきの間歇的投与、2日投与1日休薬の間歇的投与、5日連投後2日休薬する間歇的投与等や、一般的にカレンダー方式(例えば、錠剤であればカレンダー錠と称される。)を用いた間歇的投与であつてもよい。
- [0200] 本発明の剤における具体的な投薬期間としては、例えば、経口的な投与であれば、1日乃至5年間等、好ましくは1日乃至1年間等、より好ましくは1日乃至6ヶ月間等、特に好ましくは1日乃至2ヶ月間等が挙げられる。また例えば、静脈内投与であれば、1日乃至100日間等、好ましくは1日乃至10日間等、より好ましくは1日乃至7日間等、最も好ましくは、7日間等が挙げられる。
- [0201] これらの投薬期間中における1日あたりの投薬回数としては、経口的な投与や静脈内投与の投与形態では、例えば、1回乃至5回等、好ましくは1回乃至3回等、より好



ましくは1回乃至2回等、最も好ましくは1回等が挙げられる。また経皮投与では、局所的な作用が期待できるため、痛みを感じた時にその部位に投与することで、より優れた効果を得ることができる。

[0202] 本発明に用いられる、「P2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体ブロッカー」を含有してなる医薬組成物は、単剤で使用してもよいし、疼痛治療に用いられる他の薬剤や治療方法等と併用することもできる。

[0203] 他の薬剤と併用する場合は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤として投与する形態をとってもよい。別々の製剤としての投与には、同時投与および時間差による投与が含まれる。併用される他の薬剤としては、例えば、オピオイド鎮痛薬(例えば、モルヒネ、コデイン、フェンタニル、メペリジン、メサドン、プロポキシフェン、レボルファノール、ヒドロモルホン、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン等)、神経因性疼痛鎮痛薬(例えば、N型カルシウムチャネル阻害薬(例えば、ジコノタイド、ONO-2921等)、ABS-17、AC-262271、ACP-102、ADX-1、AV-333、AZD-6538、CGP-35024、CPI-1714、DP-236、EN-3215、ガラントアミン[galantamine]、JO-1614、M-58996、ネウブラスチン[Neublastin]、RWJ-38116、VX-409、YT-1006、フェンタニルパッチ[fentanyl patch]、レベチラセタム[levetiracetam]、メマンチン[memantine]、チアガビン[tiagabine]、ゾニサミド[zonisamide]、ABT-894、AZD-4282、ラミクタールXR[Lamictal XR]、M-40403、T-62、ベカンパネル[becampanel]、CNP-3381、CNS-5161、KDS-2000、ケタミン・アミトリプチリンクリーム[ketamine + amitriptyline combination cream]、ラダファキシン[radafaxine]、ラルフィナミド[ralfinamide]、REN-1654、ReN-1869、トラキソプロジル[traxoprodil]、ワルロセミド[valroceamide]、ボツリヌス毒素製剤(例えば、Dysport等)、ラコサミド[lacosamide]、NGX-4010、テクチン[Tectin]、AVP-923、ルフィナミド[rufinamide]、GW-1000、P2Xアンタゴニスト(例えば、NF-023、A-317491、A-317344等)等)、制吐薬(例えば、メクロプラミド、ヒドロキシジン、プロクロルペラジン等)、非オピオイド系鎮痛薬(例えば、非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)(例えば、アスピリン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、アセトアミノフェン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ等)等)、補助鎮痛薬(例えば、鎮静薬(例えば、ベンゾジアゼピン系抗不安薬(例え

ば、ジアゼパム、フルラゼパム等)等)、抗うつ薬(例えば、アミトリプチリン、デシプラミン等)、抗てんかん薬(例えば、ガバペンチノイド(例えば、ガバペンチン、プレガバリン等)、カルバマゼピン、フェニトイン、クロナゼパム、ジバルプロエックス、ラモトリジン、トピラメート、オクスカルバゼピン等)、中枢性筋弛緩薬(例えば、バクロフェン等)、局所麻酔薬(例えば、メキシレチン、リドカイン等)等)等が挙げられる。

[0204] また、他の治療方法と組み合わせる場合においても、「P2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体ブロッカー」を含有してなる医薬組成物の投与と、他の治療方法は同時に行ってもよいし、別々に行ってもよい。他の治療方法としては、例えば、神経ブロック(例えば、トリガーポイントブロック、星状神経節ブロック、腕神経叢ブロック、肩甲骨上神経ブロック、硬膜外ブロック、神経根ブロック、椎間関節ブロック、分離部ブロック、坐骨神経ブロック、肋間神経ブロック等)、脊髄刺激療法、無痙攣性通電、イオントフォoresis、鍼灸(例えば、電気鍼、置鍼、灸等)、指圧、マッサージ、電気治療(例えば、経皮的電気神経刺激法(TENS)、低周波等)、温熱療法(例えば、ホットパック、冷却療法、ジアテルミー、極超短波等)、光線治療(例えば、低出力レーザー、偏光近赤外線等)、温泉(水)治療(例えば、湯治、飲泉、鉱泥浴、水中機能訓練等)、高圧酸素療法、アロマセラピー、バイオフィードバックやその他の認知的技法(例えば、リラクゼーション訓練、催眠療法、注意そらし技法等)、心理カウンセリング等が挙げられる。

[0205] 「P2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体ブロッカー」を含有してなる医薬組成物と併用しうる前記の薬剤は例示であって、これらに限定されるものではない。併用するこれらの薬剤の投与方法は特に限定されず、経口投与であっても非経口投与であってもよい。また、これらの薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。これらの薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

#### [毒性]

「P2Y<sub>12</sub>受容体および/またはP2Y<sub>14</sub>受容体ブロッカー」の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。例えば、クロピドグレル硫酸水素塩やチクロピジンはすでに販売されており、安全であることが確認されて

いる。

#### [医薬品への適用]

本発明は、疼痛の予防、治療および／または症状進展抑制を目的として、或いはP<sub>2Y<sub>12</sub></sub>受容体および／またはP<sub>2Y<sub>14</sub></sub>受容体陽性細胞抑制を目的として、さらにはP<sub>2Y<sub>12</sub></sub>受容体および／またはP<sub>2Y<sub>14</sub></sub>受容体抑制を目的として、「P<sub>2Y<sub>12</sub></sub>受容体および／またはP<sub>2Y<sub>14</sub></sub>受容体ブロッカー」の有効量を投与することを特徴とするものである。本発明に用いられる「P<sub>2Y<sub>12</sub></sub>受容体および／またはP<sub>2Y<sub>14</sub></sub>受容体ブロッカー」を含有してなる医薬組成物は、哺乳動物(例えば、ヒト、非ヒト動物、例えば、サル、ヒツジ、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等)において前記の目的のために使用することができる。

#### 発明の効果

- [0206] 本発明によって、「P<sub>2Y<sub>12</sub></sub>受容体および／またはP<sub>2Y<sub>14</sub></sub>受容体ブロッカー」を疼痛に用いるための具体的な方法が開示される。「P<sub>2Y<sub>12</sub></sub>受容体および／またはP<sub>2Y<sub>14</sub></sub>受容体ブロッカー」を投与することにより、疼痛の予防、治療および／または症状進展抑制効果を示すことができる。特に、本発明は、既存の治療方法で改善できない疼痛、例えば、アロディニア等の症状を示す患者にも有効な治療方法となる。

#### 図面の簡単な説明

- [0207] [図1]坐骨神経切断後3日目のラットにおける脊髄でのP<sub>2Y<sub>12</sub></sub>受容体mRNA発現を示すin situ hybridization法写真(Ipsi:切断側、Contra:反対側)白く光っている銀粒子の集積が、P<sub>2Y<sub>12</sub></sub>mRNA発現を示す。  
[図2]坐骨神経切断後3日目のラットにおける脊髄でのP<sub>2Y<sub>14</sub></sub>受容体mRNA発現を示すin situ hybridization法写真(Ipsi:切断側、Contra:反対側)白く光っている銀粒子の集積が、P<sub>2Y<sub>14</sub></sub>mRNA発現を示す。

#### 発明を実施するための最良の形態

- [0208] 以下、実施例によって本発明を詳述するが本発明はこれらに限定されるものではない。
- [0209] P<sub>2Y<sub>12</sub></sub>受容体および／またはP<sub>2Y<sub>14</sub></sub>受容体が、慢性疼痛モデルの作成時にグリア細胞上に発現すること、ならびに該受容体を拮抗或いは発現抑制することで疼痛が

抑制できることは、例えば、以下の実験によって証明された。また、以下の測定方法は、測定精度および／または測定感度の向上をはかるために、以下のように改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示す。

[0210] 実施例1

1-1) ラット坐骨神経切断モデルの作成

雄性SDラット(200~250g)を使用し、ペントバルビタールナトリウム麻酔下で坐骨神経の切断を行った。術後1、3、7、14、30、および60日後に脊髄を取り出し、急速凍結させた後、12  $\mu$  m厚の切片をクライオスタットにより作成した。

1-2) RT-PCR法(P2Y<sub>12</sub>受容体、P2Y<sub>14</sub>受容体のcRNAプローブ作成)

P2Y<sub>12</sub>受容体(GenBank accession:#AF313450) Se 587-606, As 1013-994

P2Y<sub>14</sub>受容体(GenBank accession:#U76206) Se 282-301, As 781-762

以上のプライマー(primer)を設計し、ラット脊髄から抽出したトータルRNAをテンプレートにしてRT-PCR法を行い、cDNAを作成した。得られたcDNAはp-GEM T-easy vectorに形質転換を行ってシーケンスを確認し、これをcRNAプローブ用のテンプレートに使用した。

1-3) in situ hybridization法(P2Y<sub>12</sub>受容体、P2Y<sub>14</sub>受容体のmRNA検出)

前記1-2)で作成したテンプレートを使用して、ラジオアイソトープ標識cRNAプローブを作成し、in situ hybridization法を行った。さらに、発現細胞同定のため、マイクログリアのマーカーであるIba1、アストロサイトのマーカーであるGFAP、ニューロンのマーカーであるNeu Nを、それぞれ抗Iba1抗体(anti Iba1 IgG)、抗GFAP抗体(anti GFAP IgG)、抗Neu N抗体(anti Neu N IgG)を用いて染色することで、免疫組織化学とin situ hybridization法の二重染色を行った。

<結果>

P2Y<sub>12</sub>受容体mRNAは、ナイーブ(naive)の脊髄ではNeu N陽性細胞やGFAP陽性細胞とは共存しておらず、Iba1陽性細胞と共存していたため、マイクログリアに発現していることが分かった。坐骨神経切断後1日から脊髄の術側においてマイクログリアの増加が見られるが、それに合わせて増加するP2Y<sub>12</sub>受容体mRNAの陽性細胞が確認でき、坐骨神経切断3日(図1に示す)をピークに少なくとも30日まで増加し

ていた。

[0211] P2Y<sub>14</sub> 受容体mRNAは、ナイーブ (naive) ではほとんど発現していないが、坐骨神経切断後1日から増加し始め、少なくとも14日までは術側において発現が認められた。坐骨神経切断後3日の脊髓の暗視野写真を図2に示す。

[0212] 実施例2

2-1) ラット坐骨神経部分結紮モデル (Seltzerモデル) の作成

ラット坐骨神経部分結紮モデルは、Seltzerらの報告 (Pain, 43, 205-218, 1990) に準じて作製した。具体的には、以下の手順で作製した。

[0213] ペントバルビタールナトリウム麻酔下、雄性SDラット (250~350g) の片側の大腿を切開し、坐骨神経を露出させた。この神経を周囲の結合組織から注意深く分離し、7-0の絹糸を用いて神経の太さの1/3~1/2が結紮内に保持されるように結紮した。筋肉と皮膚とをクリップで閉じ、傷口に抗生物質の粉末を振りかけた。尚、シヤム処置動物は、坐骨神経を露出したあと、結紮することなしに傷口を前記と同様の方法で縫合した。

2-2) 薬物投与

2-2-1) 薬物の入手元

P2Y<sub>12</sub> 受容体アンチセンス、P2Y<sub>14</sub> 受容体アンチセンス、およびそれらのミスセンスは、BIOGNOSTIK社 (ドイツ) で設計および製造したものをそれぞれ使用した。

また、MRS2395は、Sigma社より購入 (# M5942) したものを使用した。

2-2-2) 薬物の投与方法、投与期間

P2Y<sub>12</sub> 受容体アンチセンスおよびそのミスセンスは、浸透圧ポンプ (osmotic pump, model 2001) を用いて投与した。具体的には、浸透圧ポンプに接続したカテーテルの先端を腰椎L4/5レベルに留置し、坐骨神経部分結紮の2日前から髄腔内に1週間持続投与 (50pmol/hr) した。

[0214] P2Y<sub>14</sub> 受容体アンチセンスおよびそのミスセンスは、上記と同様の方法により、坐骨神経部分結紮時より髄腔内に1週間持続投与 (50pmol/hr) した。

[0215] P2Y<sub>12</sub> 受容体アンタゴニストであるMRS2395は、ジメチルスルホキシド (DMSO) 20%含有生理食塩水 (20% DMSO/Saline) に溶解し、上記と同様の方法により、坐骨神

経部分結紮の2日前から髄腔内に1週間持続投与(0.1nmol/hr、1nM/hr)した。

2-3) 機械的刺激に対する過敏反応の評価

ラット足底への機械的刺激に対する逃避閾値(Withdrawal threshold)(g)をダイナミックプランター・エステシオメーター(Dynamic Plantar Aesthesiometer)(manufactured by Ugo Basile)によって計測することで、機械的刺激に対する過敏反応の評価を行った。計測は各個体毎に4回行い、その平均値(Mean)と標準誤差(S.E.)を算出した。

<結果>

(1) P2Y<sub>12</sub> 受容体アンチセンス投与試験

坐骨神経部分結紮モデルラットにP2Y<sub>12</sub> 受容体アンチセンスおよびそのミスセンスを、坐骨神経結紮の2日前から髄腔内に1週間持続投与した場合における、機械的刺激に対する逃避閾値(過敏反応)の経時的変化を以下の表1に示した。

[0216] 尚、表中、「antisense」はP2Y<sub>12</sub> 受容体アンチセンス投与群を、「missense」はP2Y<sub>12</sub> 受容体ミスセンス投与群を、「n」は例数を、「pre」は薬物投与や坐骨神経部分結紮を行っていない段階での逃避閾値を意味する。経時変化は、坐骨神経部分結紮の処置を行った日をday 0として、その前日はDay -1、その翌日はDay 1というように記載した。

[0217] [表1]

表 1

	pre	day -1	day 1	day 3	day 5	day 7	day 10
missense (50pmol/hr) (n=4)	43.5±2.4	42.0±1.9	30.4±5.1	21.1±2.1	22.5±3.3	20.7±0.7	17.8±1.5
antisense (50pmol/hr) (n=3)	40.8±2.6	42.6±2.2	32.5±6.8	37.3±7.2	31.4±6.5	24.4±2.7	18.2±3.0

(Mean±S.E.)

[0218] P2Y<sub>12</sub> 受容体アンチセンス投与群では、P2Y<sub>12</sub> 受容体ミスセンス投与群で見られた過敏反応が抑制された。特に坐骨神経部分結紮の処置日から3~5日(Day 3~Day 5)でその傾向が強く観察された。

(2) P2Y<sub>14</sub> 受容体アンチセンス投与試験

坐骨神経部分結紮モデルラットにP2Y<sub>14</sub> 受容体アンチセンスおよびそのミスセンスを、坐骨神経部分結紮時から髄腔内に1週間持続投与した場合における、機械的刺激に対する逃避閾値(過敏反応)の経時的変化を以下の表2に示した。

[0219] 尚、表中、「antisense」はP2Y<sub>14</sub> 受容体アンチセンス投与群を、「missense」はP2Y<sub>14</sub> 受容体ミスセンス投与群を意味し、その他は前記に倣って記載した。

[0220] [表2]

表 2

	pre	day 1	day 3	day 5	day 7	day 10
missense (50pmol/hr) (n=4)	38.3±1.7	17.8±1.7	17.2±3.9	17.8±2.5	20.8±2.2	18.9±0.5
antisense (50pmol/hr) (n=3)	42.7±0.9	18.1±1.8	28.1±6.5	35.7±0.1	29.4±8.8	23.4±1.5

(Mean±S.E.)

[0221] P2Y<sub>14</sub> 受容体アンチセンス投与群では、ミスセンス投与群で見られた過敏反応が抑制された。特に坐骨神経部分結紮の処置日から3~5日 (Day 3~Day 5) でその傾向が強く観察された。

(3) MRS2395投与試験

坐骨神経部分結紮モデルラットにP2Y<sub>12</sub> 受容体アンタゴニストであるMRS2395を、坐骨神経部分結紮の2日前から髄腔内に1週間持続投与した場合における、機械的刺激に対する逃避閾値(過敏反応)の経時的変化を以下の表3に示した。

[0222] 尚、表中、「saline」は生理食塩水投与群を、「MRS2395」はP2Y<sub>12</sub> 受容体アンタゴニストであるMRS2395投与群を意味し、その他は前記に倣って記載した。

[0223] [表3]

表 3

	pre	day -1	day 1	day 3	day 5	day 7	day 10	day 12	day 14
saline (n=6)	38.0±2.6	46.1±1.0	28.7±5.7	22.0±4.9	23.3±4.1	18.8±3.1	23.6±2.0	22.1±1.7	19.1±1.7
MRS2395 (0.1nmol/hr) (n=4)	40.9±3.0	45.2±1.4	32.3±5.7	34.0±4.4	33.7±2.3	37.4±4.9	35.5±6.1	33.4±4.7	28.9±2.1
MRS2395 (1nmol/hr) (n=5)	37.4±1.4	43.4±4.0	31.8±5.4	30.0±5.2	35.6±3.9	29.8±2.8	24.7±1.3	27.6±1.3	24.5±0.8

(Mean±S.E.)

[0224] P2Y<sub>12</sub> 受容体アンタゴニストであるMRS2395を1時間あたり0.1nmolまたは1nmolの割合で髄腔内に持続投与した群では、媒体である生理食塩水投与群で見られた過敏反応が抑制された。

[0225] [製剤例]

#### 製剤例1

プラスグレル(5.0kg)、カルボキシメチルセルロースカルシウム(0.2kg)、ステアリン酸マグネシウム(0.1kg)、微結晶セルロース(4.7kg)の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの活性成分を含有する錠剤10万錠を得た。

#### 製剤例2

プラスグレル(2.0kg)、マンニトール(20kg)、蒸留水(500L)の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5mLずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル10万本を得た。

#### 産業上の利用可能性

[0226] 本発明のP2Y<sub>12</sub> 受容体および/またはP2Y<sub>14</sub> 受容体ブロッカーを含有してなる疼痛の予防、治療および/または症状進展抑制剤は安全で、疼痛、特に神経因性疼痛、例えば、癌性疼痛、帯状疱疹後疼痛、糖尿病性疼痛、HIV関連神経因性疼痛、結石誘発疼痛、神経痛、口腔顔面痛、または痛覚過敏等の疾患における疼痛を顕著に改善することができるため、患者の生活の自由度を向上させ、QOLを改善することができ、医薬として有用である。

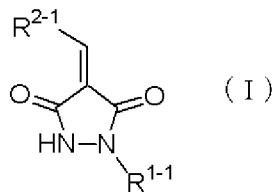




## 請求の範囲

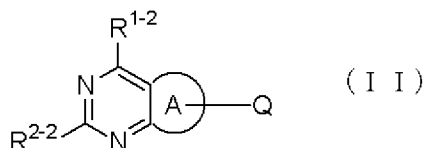
- [1] P2Y<sub>12</sub> 受容体および／またはP2Y<sub>14</sub> 受容体ブロッカーを含有してなるP2Y<sub>12</sub> 受容体および／またはP2Y<sub>14</sub> 受容体陽性細胞抑制剤。
- [2] P2Y<sub>12</sub> 受容体および／またはP2Y<sub>14</sub> 受容体抑制剤である請求の範囲1記載の剤。
- [3] 疼痛の予防、治療および／または症状進展抑制剤である請求の範囲1記載の剤。
- [4] 疼痛が神経因性疼痛である請求の範囲3記載の剤。
- [5] 神経因性疼痛が癌性疼痛、帯状疱疹後疼痛、糖尿病性疼痛、HIV関連神経因性疼痛、結石誘発疼痛、神経痛、口腔顔面痛、または痛覚過敏である請求の範囲4記載の剤。
- [6] P2Y<sub>12</sub> 受容体および／またはP2Y<sub>14</sub> 受容体ブロッカーが、(a)低分子化合物、(b)抗体、(c)アンチセンス、(d)短鎖干渉RNA、(e)デコイ、(f)リボザイム、または(g)アプタマーである請求の範囲1記載の剤。
- [7] 低分子化合物が、(1)P2Y<sub>12</sub> 受容体アンタゴニスト、(2)P2Y<sub>14</sub> 受容体アンタゴニスト、または(3)P2Y<sub>12</sub> 受容体とP2Y<sub>14</sub> 受容体のデュアルアンタゴニストである請求の範囲6記載の剤。
- [8] 低分子化合物が、一般式(I)

[化1]



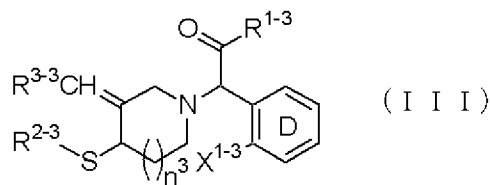
[式中、R<sup>1-1</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい環状基を表し、R<sup>2-1</sup>は、置換基を有していてもよい環状基を表す。]で示される化合物、その幾何異性体、その互変異性体、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、一般式(II)

[化2]



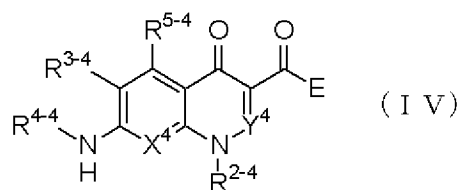
[式中、環Aは置換基を有していてもよい5～7員の複素環を表し、Qは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表し、 $R^{1-2}$ は置換されていてもよいアミノ基を表し、 $R^{2-2}$ は置換基を表す。]で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、一般式(III)

[化3]



[式中、 $R^{1-3}$ は、水素原子、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい環状基を表し、 $R^{2-3}$ は、水素原子または置換基を表し、 $R^{3-3}$ は、置換基を有していてもよい環状基を表し、 $X^{1-3}$ は、水素原子または置換基を表し、 $n^3$ は0または1～2の整数を表し、環Dはさらに置換基を有していてもよいフェニル基を表す。]で示される化合物、その塩、またはそれらのプロドラッグ、もしくは一般式(IV)

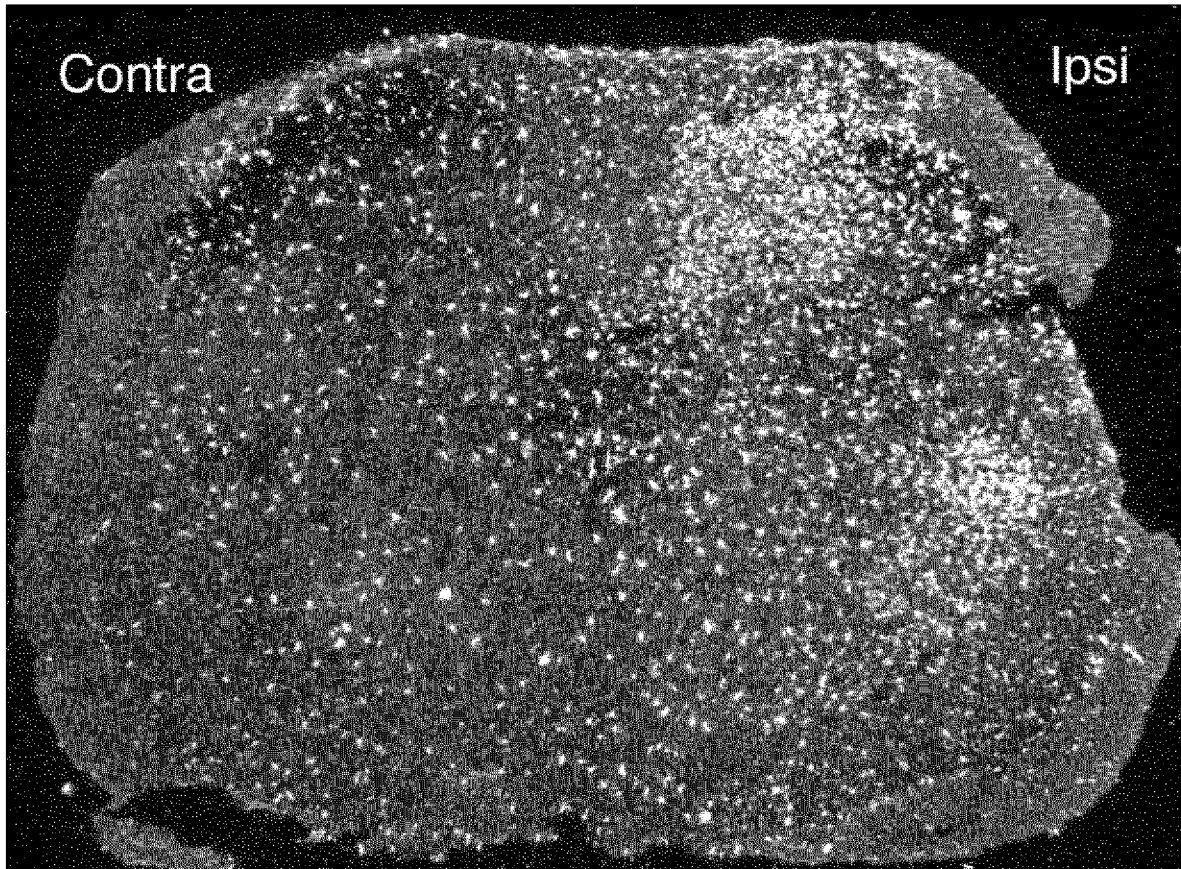
[化4]



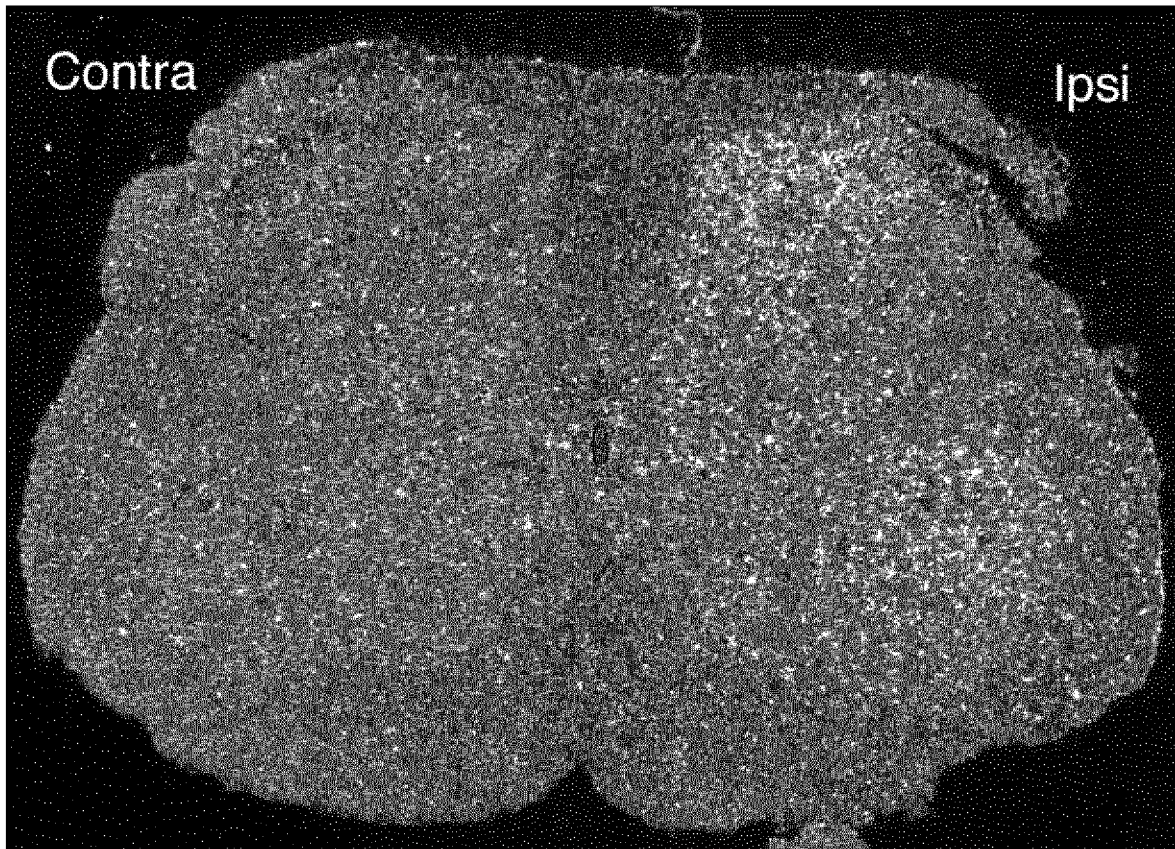
[式中、 $X^4$ および $Y^4$ は、それぞれ独立してCH、C-ハロゲン原子、C-置換基を有していてもよいアルキル基、または窒素原子を表し、Eは、置換基を有していてもよい環状基または置換されていてもよいアミノ基を表し、 $R^{2-4}$ は、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表し、 $R^{3-4}$ は、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよいアルコキシ基を表し、 $R^{4-4}$ は、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表し、 $R^{5-4}$ は、置換基を表す。]で示される化合物、またはその塩である請求の範囲7記載の剤。

- [9] 低分子化合物が、クロピドグレル、チクロピジン、カングレロール、プラスグレル、AZD-6140、INS-50589、INS-49266、AR-C66096、ARL-67085、GR-144043、ロキシフィバン、MRS2395またはそれらの塩である請求の範囲7記載の剤。
- [10] さらに、オピオイド鎮痛薬、非オピオイド鎮痛薬、神経因性疼痛鎮痛薬、非ステロイド系抗炎症薬、鎮静薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、中枢性筋弛緩薬、制吐薬、および局所麻酔薬から選択される一種以上を組み合わせる請求の範囲3記載の剤。
- [11] 哺乳動物に対し、 $P2Y_{12}$  受容体および/または $P2Y_{14}$  受容体ブロッカーの有効量を投与することを特徴とする、 $P2Y_{12}$  受容体および/または $P2Y_{14}$  受容体陽性細胞抑制方法。
- [12]  $P2Y_{12}$  受容体および/または $P2Y_{14}$  受容体抑制方法である請求の範囲11記載の方法。
- [13] 疼痛の予防、治療および/または症状進展抑制方法である請求の範囲11記載の方法。
- [14]  $P2Y_{12}$  受容体および/または $P2Y_{14}$  受容体陽性細胞抑制剤を製造するための $P2Y_{12}$  受容体および/または $P2Y_{14}$  受容体ブロッカーの使用。
- [15]  $P2Y_{12}$  受容体および/または $P2Y_{14}$  受容体陽性細胞抑制剤が $P2Y_{12}$  受容体および/または $P2Y_{14}$  受容体抑制剤である請求の範囲14記載の使用。
- [16]  $P2Y_{12}$  受容体および/または $P2Y_{14}$  受容体陽性細胞抑制剤が疼痛の予防、治療および/または症状進展抑制剤である請求の範囲14記載の使用。

[図1]



[図2]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/316081

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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)

A61K45/00, A61K31/4152, A61K31/42, A61K31/4365, A61K31/519, A61K31/52, A61K31/7088, A61K38/43, A61K39/395, A61K48/00, A61P13/00, A61P17/00, A61P25/04, A61P31/18, A61P35/00, A61P43/00

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	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS/CAPLUS/EMBASE/MEDLINE/REGISTRY (STN),  
JMEDPLUS/JST7580/JSTPLUS (JDream2)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2003-509426 A (ASTRAZENECA AB, SE), 11 March, 2003 (11.03.03), Par. No. [0030] & WO 2001/19826 A2 & EP 1216248 A2 & EP 1216248 B1 & US 6767910 B1	1-3, 6-10, 14-16
X	WO 2005/000281 A2 (ACTELION PHARM LTD., CH), 06 January, 2005 (06.01.05), Examples 16 to 18 & EP 1638540 A2	1, 2, 6-10, 14, 15
X	WO 2001/36438 A1 (ASTRAZENECA AB, SE), 25 May, 2001 (25.05.01), On and after page 28, 'Pharmacological data' & EP 1232172 A1 & JP 2003-514827 A	1, 2, 6-10, 14, 15

 Further documents are listed in the continuation of Box C. 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
10 October, 2006 (10.10.06)Date of mailing of the international search report  
24 October, 2006 (24.10.06)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/316081

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2001/36421 A1 (ASTRAZENECA AB, SE), 25 May, 2001 (25.05.01), On and after page 36, 'Pharmacological data' & EP 1232156 A1 & JP 2003-514819 A & EP 1232156 B1 & US 6713483 B1	1, 2, 6-10, 14, 15
X	WO 2000/34283 A1 (ASTRA PHARM LTD., GB), 15 June, 2000 (15.06.00), On and after page 42, 'Pharmacological data' & EP 1135391 A1 & JP 2002-531567 A & US 6525060 B1 & US 2003/144305 A1 & EP 1386909 A1 & EP 1386917 A1 & EP 1386921 A1 & EP 1135391 B1 & US 6974868 B2 & US 2006/025590 A1	1, 2, 6-10, 14, 15
X	WO 99/41254 A1 (ASTRA AB, SE), 19 August, 1999 (19.08.99), On and after page 82, 'Pharmacological data' & EP 1056749 A1 & JP 2002-503663 A & US 6369064 B1 & EP 1056749 B1	1, 2, 6-10, 14, 15
X	WO 99/05144 A1 (ASTRA AB, SE), 04 February, 1999 (04.02.99), On and after page 23, 'Pharmacological data' & EP 998475 A1 & US 6166022 A & JP 2001-510843 A & EP 998475 B1	1, 2, 6-10, 14, 15
X	JP 2005-053903 A (YAMANOUCHI PHARM CO., LTD.), 03 March, 2005 (03.03.05), Full text & WO 2005/009971 A1 & EP 1650192 A1	1, 2, 6-10, 14, 15
X	JP 2004-521074 A (INSPIRE PHARM INC.), 15 July, 2004 (15.07.04), Claims & WO 2002/16381 A2 & EP 1311525 A2 & US 2004/220133 A1 & US 7018985 B1	1, 2, 6-10, 14, 15
A	Gerevich, Z. et al., P2Y <sub>1</sub> RECEPTORS EXHIBIT ANTINOCICEPTIVE EFFECTS THROUGH INHIBITION OF N TYPE CALCIUM CHANNELS OF RAT DORSAL ROOT GANGLION NEURONS. [online], Society for Neuroscience Abstract Viewer and Itinerary Planner, 2003, pp. Abstract No.380.2, [retrieved on 2006-10-10]. Retrieved from the Internet: <URL: <a href="http://sfn.scholarone.com">http://sfn.scholarone.com</a> >	1-10, 14-16
A	Kazuhide INOUE et al., "Shinkei Insei Totsu to ATP", Pharmacia, March 2005, Vol.41, No.3, pages 221 to 225	1-10, 14-16

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/316081

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 2003/057898 A2 (ALGOS THERAPEUTICS INC.), 17 July, 2003 (17.07.03), & EP 1470145 A2 & JP 2005-514034 A	1-10, 14-16
A	WO 2004/022075 A1 (NOVARTIS AG), 18 March, 2004 (18.03.04), & EP 1551424 A1 & JP 2006-501256 A & US 2006/030534 A1	1-10, 14-16
A	CA 2012634 AA (UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA), 20 September, 1991 (20.09.91), (Family: none)	1-10, 14-16



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/316081

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

A61K45/00(2006.01)i, A61K31/4152(2006.01)i, A61K31/42(2006.01)i,  
A61K31/4365(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61K31/52(2006.01)i,  
A61K31/7088(2006.01)i, A61K38/43(2006.01)i, A61K39/395(2006.01)i,  
A61K48/00(2006.01)i, A61P13/00(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i,  
A61P25/04(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,  
A61P43/00(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/316081

**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.: 11-13  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The invention of claims 11-13 relates to a method of preventing or treating pain using a P2Y<sub>12</sub> receptor and/or P2Y<sub>14</sub> receptor blocker and corresponds to a method for treatment of human body by therapy which does not require a search by the International Examining Authority (continued to extra sheet)
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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, 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/JP2006/316081

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

in accordance with PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).

<Concerning the subject of search>

The inventions of claims 1-7, 10, 14-16 include that various P2Y<sub>12</sub> receptor and/or P2Y<sub>14</sub> receptor blockers have a therapeutic effect on pain, however, as Examples, the description only discloses that antisenses to these receptors and MRS2395 exhibit a therapeutic effect on pain. Because no clue for obtaining the results in the case of using any of P2Y<sub>12</sub> receptor and/or P2Y<sub>14</sub> receptor blockers other than these substances is not described, the inventions lack the disclosure within the meaning of PCT Article 5 and the support by the disclosure of the description within the meaning of PCT Article 6. Further, they lack the requirement of clarity within the meaning of PCT Article 6 even if the technical knowledge at the time of filing the application is considered.

Further, the inventions of claims 1-7, 10, 14-16 are not sufficiently disclosed as described above, therefore, upon creation of International Search Report, the results of prior art search on substances specified in claim 6 (b)-(g) and in claims 8 and 9 are shown.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. 特別ページ参照

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. A61K45/00, A61K31/4152, A61K31/42, A61K31/4365, A61K31/519, A61K31/52, A61K31/7088, A61K38/43, A61K39/395, A61K48/00, A61P13/00, A61P17/00, A61P25/04, A61P31/18, A61P35/00, A61P43/00

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  
 日本国実用新案公報 1922-1996年  
 日本国公開実用新案公報 1971-2006年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2006年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2006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)  
 BIOSIS/CAPLUS/EMBASE/MEDLINE/REGISTRY (STN), JMEDPLUS/JST7580/JSTPLUS (JDREAM2)

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 請求の範囲の番号
X	JP 2003-509426 A (ASTRAZENECA AB, SE) 2003.03.11, 【0030】 & WO 2001/19826 A2 & EP 1216248 A2 & EP 1216248 B1 & US 6767910 B1	1-3, 6-10, 14-16
X	WO 2005/000281 A2 (ACTELION PHARM LTD, CH) 2005.01.06, Example 16-18 & EP 1638540 A2	1, 2, 6-10, 14, 15

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	の日の後に公表された文献
「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	「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
「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	「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
「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)	「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
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 10.10.2006	国際調査報告の発送日 24.10.2006
--------------------------	--------------------------

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) 長部 喜幸 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C	3437
---	--	----	------

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 請求の範囲の番号
X	WO 2001/36438 A1 (ASTRAZENECA AB, SE) 2001. 05. 25, 第 28 頁以降「Pharmacological data」の項 & EP 1232172 A1 & JP 2003-514827 A	1, 2, 6-10, 14, 15
X	WO 2001/36421 A1 (ASTRAZENECA AB, SE) 2001. 05. 25, 第 36 頁以降「Pharmacological data」の項 & EP 1232156 A1 & JP 2003-514819 A & EP 1232156 B1 & US 6713483 B1	1, 2, 6-10, 14, 15
X	WO 2000/34283 A1 (ASTRA PHARM LTD, GB) 2000. 06. 15, 第 42 頁以降「Pharmacological data」の項 & EP 1135391 A1 & JP 2002-531567 A & US 6525060 B1 & US 2003/144305 A1 & EP 1386909 A1 & EP 1386917 A1 & EP 1386921 A1 & EP 1135391 B1 & US 6974868 B2 & US 2006/025590 A1	1, 2, 6-10, 14, 15
X	WO 99/41254 A1 (ASTRA AB, SE) 1999. 08. 19, 第 82 頁以降「Pharmacological data」の項 & EP 1056749 A1 & JP 2002-503663 A & US 6369064 B1 & EP 1056749 B1	1, 2, 6-10, 14, 15
X	WO 99/05144 A1 (ASTRA AB, SE) 1999. 02. 04, 第 23 頁以降「Pharmacological data」の項 & EP 998475 A1 & US 6166022 A & JP 2001-510843 A & EP 998475 B1	1, 2, 6-10, 14, 15
X	JP 2005-053903 A (YAMANOUCI PHARM CO LTD) 2005. 03. 03, 全文 & WO 2005/009971 A1 & EP 1650192 A1	1, 2, 6-10, 14, 15
X	JP 2004-521074 A (INSPIRE PHARM INC) 2004. 07. 15, 特許請求の範囲 & WO 2002/16381 A2 & EP 1311525 A2 & US 2004/220133 A1 & US 7018985 B1	1, 2, 6-10, 14, 15
A	Gerevich, Z. et al., P2Y <sub>1</sub> RECEPTORS EXHIBIT ANTINOCICEPTIVE EFFECTS THROUGH INHIBITION OF N TYPE CALCIUM CHANNELS OF RAT DORSAL ROOT GANGLION NEURONS. [online], Society for Neuroscience Abstract Viewer and Itinerary Planner, 2003, pp. Abstract No. 380.2, [retrieved on 2006-10-10]. Retrieved from the Internet: <URL: <a href="http://sfn.scholarone.com">http://sfn.scholarone.com</a> >	1-10, 14-16

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 請求の範囲の番号
A	井上和秀他, 神経因性疼痛と ATP, ファルマシア, March 2005, Vol. 41, No. 3, pp. 221-225	1-10, 14-16
A	WO 2003/057898 A2 (ALGOS THERAPEUTICS INC) 2003. 07. 17, & EP 1470145 A2 & JP 2005-514034 A	1-10, 14-16
A	WO 2004/022075 A1 (NOVARTIS AG) 2004. 03. 18, & EP 1551424 A1 & JP 2006-501256 A & US 2006/030534 A1	1-10, 14-16
A	CA 2012634 AA (UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA) 1991. 09. 20, (ファミリーなし)	1-10, 14-16



## 発明の属する分野の分類

A61K45/00(2006.01)i, A61K31/4152(2006.01)i, A61K31/42(2006.01)i,  
A61K31/4365(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61K31/52(2006.01)i,  
A61K31/7088(2006.01)i, A61K38/43(2006.01)i, A61K39/395(2006.01)i,  
A61K48/00(2006.01)i, A61P13/00(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i,  
A61P31/18(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i



**<調査の対象について>**

請求の範囲 1-7, 10, 14-16 に係る発明は、さまざまな P2Y<sub>12</sub> 受容体又は P2Y<sub>14</sub> 受容体ブロッカーが疼痛の治療効果を有することを包含するものであるが、明細書には実施例としてこれらの受容体のアンチセンス及び MRS2395 が疼痛の治療効果を示すことが明示されているにとどまり、これらの物質以外の、あらゆる P2Y<sub>12</sub> 受容体又は P2Y<sub>14</sub> 受容体ブロッカーを用いた場合においても該結果を得るための手がかりが記載されていないから、PCT 第 5 条の意味の意味での開示を欠き、また、PCT 第 6 条の意味での明細書の開示による裏付けを欠いている。さらに、出願時の技術常識を勘案しても PCT 第 6 条における明確性の要件を欠いている。

そして、請求の範囲 1-7, 10, 14-16 に係る発明はこのように発明が十分に開示されたものではないため、国際調査報告の作成にあたっては、請求の範囲 6 の (b)-(g), 8, 9 で特定される物質を用いたものについて行った先行技術調査の結果が示してある。