

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2019年6月13日(13.06.2019)



(10) 国際公開番号

WO 2019/112007 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 45/06 (2006.01)	A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)	A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)	A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)	A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)	A61K 31/553 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)	A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)	A61P 25/04 (2006.01)
A61K 31/255 (2006.01)	A61P 25/26 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2018/044917

(22) 国際出願日: 2018年12月6日(06.12.2018)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

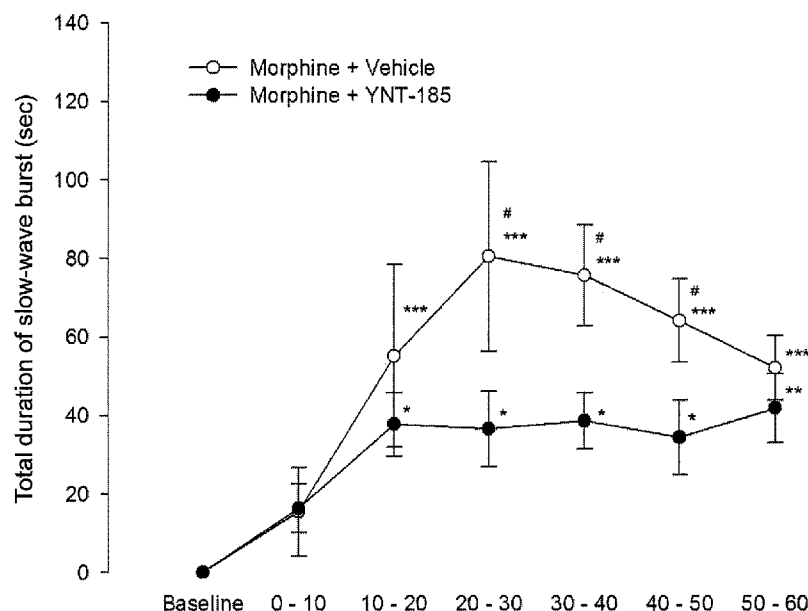
(30) 優先権データ:
特願 2017-235529 2017年12月7日(07.12.2017) JP

(71) 出願人: 国立大学法人 筑波大学(UNIVERSITY OF TSUKUBA) [JP/JP]; 〒3058577 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 Ibaraki (JP). ボード・オブ・リージェンツ, ザ・ユニバーシテイ・オブ・テキサス・システム (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) [US/US]; 78701 テキサス州オースティン, ウェスト 7 ティーエイチ ストリート 210 Texas (US). 学校法人 慈恵大学 (THE JIKEI UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1058461 東京都港区西新橋三丁目2番8号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 長瀬 博(NAGASE, Hiroshi); 〒3058577 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人 筑波大学内 Ibaraki (JP). 柳沢 正史(YANAGISAWA, Masashi); 〒3058577 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人 筑波大学内 Ibaraki (JP). 斉藤 毅

(54) Title: PROPHYLACTIC OR THERAPEUTIC DRUG FOR DROWSINESS CAUSED BY PAINKILLER

(54) 発明の名称: 鎮痛薬による眠気の予防または治療薬



(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a prophylactic or therapeutic drug for drowsiness caused by a painkiller such as an opioid. The present invention relates to a prophylactic or therapeutic drug which is for drowsiness caused by the administration of a painkiller and contains an orexin-2 receptor agonist.

(57) 要約: 本発明は、オピオイドなどの中枢性鎮痛薬による眠気の予防または治療薬を提供することを目的とする。本発明は、オレキシン2受容体アゴニストを含有する、鎮痛薬の投与に起因する眠気の予防または治療薬に関する。

[続葉有]

WO 2019/112007 A1

(SAITOH, Tsuyoshi); 〒3058577 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人 筑波大学内 Ibaraki (JP). 下山 恵美(SHIMOYAMA, Megumi); 〒1058461 東京都港区西新橋三丁目2 5 番 8 号 東京慈恵会医科大学内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 高島 一, 外 (TAKASHIMA, Hajime et al.); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：鎮痛薬による眠気の予防または治療薬

技術分野

[0001] 本発明は、鎮痛薬による眠気の予防または治療薬に関する。

背景技術

[0002] がん性疼痛の治療の主軸はオピオイド療法である。オピオイドの治療用量の投与でおこる三大副作用として、嘔気・嘔吐、便秘、眠気がある。嘔気・嘔吐は制吐薬の投与で、便秘は下剤の投与で多くの場合対処することが可能であるが、眠気に対しては、適切な治療法がない。また、オピオイド単独で痛みが取れないときなど、鎮痛補助薬（抗うつ薬、抗けいれん薬など）を併用することも多く、この場合に眠気はさらに増す。消炎鎮痛薬を除いては、ほとんどの痛み止め（中枢神経系に作用する鎮痛薬）は眠気が副作用として問題となっている。

[0003] オピオイドによる眠気に対し、以前、中枢神経刺激薬のメチルフェニデートが使用されていたが、抗うつ薬としての乱用のため、日本では使用が制限され、現在はがん患者への投与はできない。現在、眠気はオピオイドの用量制限因子となっており、疼痛治療に必要な量のオピオイドが投与できないことが少なくない。このため、オピオイドなどの中枢性鎮痛薬による眠気に対する治療薬が強く求められている。

[0004] 一方、オレキシン／ヒポクレチン系は覚醒の維持に重要な役割を果たし（非特許文献1）、オレキシン産生ニューロンの欠損はナルコレプシーを引き起こす（非特許文献2、3）。オレキシンは、視床下部のニューロンで産生される2種のペプチド（オレキシン-Aおよびオレキシン-B）からなるペプチドファミリーであり、オレキシン1受容体（以下、OX1Rともいう。）およびオレキシン2受容体（以下、OX2Rともいう。）と呼ばれる2つのサブタイプのオレキシン受容体が同定されている（非特許文献4）。動物実験から、OX1RおよびOX2Rは共に睡眠／覚醒の調節に重要な役割を

果たすことが示唆される（非特許文献5、6）。

先行技術文献

非特許文献

[0005] 非特許文献1 : Biomol Concepts 2012; 3 447-463

非特許文献2 : Nat Med 2000; 6: 991-997

非特許文献3 : Neuron 2000; 27: 469-474

非特許文献4 : Cell 1998; 92: 573-585

非特許文献5 : Neuron 2003; 38: 715-730

非特許文献6 : J Clin Invest 2014; 124: 604-616

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の課題は、オピオイドなどの中枢性鎮痛薬による眠気の予防または治療薬を提供することである。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討した結果、OX2Rアゴニストが、中枢性鎮痛薬による眠気の予防または治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、以下を提供する。

[1] オレキシン2受容体アゴニストを含有する、鎮痛薬の投与に起因する眠気の予防または治療薬。

[2] 鎮痛薬が、オピオイドおよび鎮痛補助薬からなる群より選択される、[1]に記載の予防または治療薬。

[3] 鎮痛薬がオピオイドである、[2]に記載の予防または治療薬。

[4] オピオイドがモルヒネ、オキシコドン、コデイン、ジヒドロコデイン、フェンタニル、ペチジン、メサドン、タペンタドール、アヘン、ペンタゾシン、エプタゾシン、ブプレノルフィン、トラマドール、ヒドロモルフォン、およびその薬学的に許容される塩、モルヒネ・アトロピン配合剤、オキ

シコドン・アトロピン配合剤、ドロペリドール・フェンタニルクエン酸塩配合剤、アヘン・トコン配合剤、アヘンアルカロイド・アトロピン配合剤、アヘンアルカロイド・スコポラミン配合剤、およびトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤からなる群より選択される、〔３〕に記載の予防または治療薬。

〔５〕 鎮痛薬が鎮痛補助薬である、〔２〕に記載の予防または治療薬。

〔６〕 鎮痛補助薬が抗うつ薬である、〔５〕に記載の予防または治療薬。

〔７〕 抗うつ薬がアミトリプチリン、アモキサピン、ノルトリプチリン、イミプラミン、デュロキセチン、ミルナシプラン、およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、〔６〕に記載の予防または治療薬。

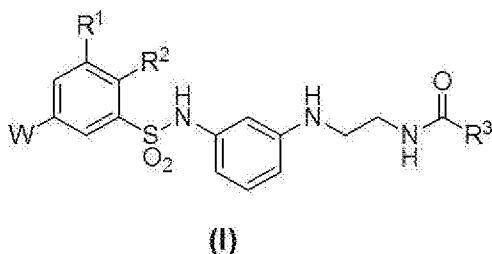
〔８〕 鎮痛補助薬が抗けいれん薬である、〔５〕に記載の予防または治療薬。

〔９〕 抗けいれん薬がプレガバリン、ガバペンチン、カルバマゼピン、バルプロ酸、フェニトイン、クロナゼパム、およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、〔８〕に記載の予防または治療薬。

〔１０〕 鎮痛補助薬がケタミン、バクロフェン、ジアゼパム、およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、〔５〕に記載の予防または治療薬。

〔１１〕 オレキシン２受容体アゴニストが、一般式（１）

〔０００８〕〔化１〕



〔０００９〕〔式中、

R¹は水素原子を表し、

R²は-OHまたは

C₁₋₄アルコキシを表し、

あるいは R^1 と R^2 は一緒になって $-NR^aR^b$ （ここで、 R^a は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^b は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）でさらに置換されていてもよいベンゼン環を形成し、

R^3 は C_{1-6} アルキル、

C_{2-6} アルケニル、

C_{3-10} シクロアルキル、

C_{6-10} アリールまたは

5～10員ヘテロアリール

（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリールまたは5～10員ヘテロアリールは任意に選択される1から4個の R^4 で置換されていてもよく、

R^4 は水素原子、

C_{1-4} アルキル、

C_{1-4} アルコキシ、

フェニル（ここで、フェニルは C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは $-C(O)NR^{4x}R^{4y}$ （ここで、 R^{4x} は C_{1-4} アルキルを表し、 R^{4y} は C_{1-4} アルキルを表す。）で置換されていてもよい。）

5～10員ヘテロアリール、

ハロゲン、

$-OH$ 、

$-NR^{4a}R^{4b}$ （ここで、 R^{4a} は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルを表し、 R^{4b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）

、

$-C(O)OR^{4c}$ （ここで、 R^{4c} は C_{1-4} アルキルを表す。）または

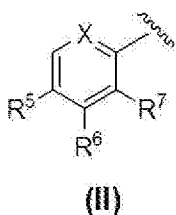
$-C(O)NR^{4d}R^{4e}$ （ここで、 R^{4d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{4e} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）を表す。

あるいは2個の R^4 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。）を表し、

W は $-(CH_2)_n-C(O)NR^{Wa}R^{Wb}$ （ここで、 n は0から2の整数を表

し、 R^{Wa} は水素原子、 C_{1-4} アルキル（ここで、 C_{1-4} アルキルは C_{1-4} アルキルもしくは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよいフェニル、ピリジルまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノで置換されていてもよい。）またはフェニル（ここで、フェニルは C_{1-4} アルコキシ、 $-NO_2$ または C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノで置換されていてもよい。）を表し、 R^{Wb} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）または一般式（I I）：

[0010] [化2]



[0011] （ここで、

R^5 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシ、 $-NR^{5a}R^{5b}$ （ここで、 R^{5a} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{5b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）または $-C(O)NR^{5c}R^{5d}$ （ここで、 R^{5c} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{5d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）を表し、

R^6 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{6a}R^{6b}$ （ここで、 R^{6a} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{6b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）または $-C(O)NR^{6c}R^{6d}$ （ここで、 R^{6c} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{6d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）を表し、

R^7 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシまたは $-OCF_3$ を表し、かつ

X は $-N=$ または $-CH=$ を表す。

あるいは R^5 および R^6 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。）を表す。]

で示される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩である、[1]～[10]のいずれか1項に記載の予防または治療薬。

[12] オレキシン2受容体アゴニストの有効量を哺乳動物に投与することを含む、鎮痛薬の投与に起因する眠気の予防または治療方法。

[13] 鎮痛薬の投与に起因する眠気の予防または治療に使用するための、オレキシン2受容体アゴニスト。

[14] 鎮痛薬の投与に起因する眠気の予防または治療薬を製造するための、オレキシン2受容体アゴニストの使用。

[15] オレキシン2受容体アゴニストおよび薬理学的に許容される担体を含有する、鎮痛薬の投与に起因する眠気の予防または治療用医薬組成物。

発明の効果

[0012] OX2Rアゴニストは、オピオイドなどの中枢性鎮痛薬の投与に起因する眠気を改善する効果を示し、鎮痛薬の投与に起因する眠気の予防または治療薬として有用である。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]図1は、ラットにおいて、モルヒネによって誘導される高電位脳波(electroencephalogram (EEG))徐波バーストを示す。(A)モルヒネ投与前のEEG。(B)モルヒネ(5 mg/kg)皮下投与50分後のEEG。

[図2]図2は、モルヒネによって誘導されるEEG徐波バーストに対するオレキシン-Aの効果を示すグラフである。

[図3A]図3Aは、モルヒネによって誘導されるEEGの変化に対するオレキシン-Aの効果を示す。

[図3B]図3Bは、モルヒネによって誘導されるEEGスペクトルパワーの変化に対するオレキシン-Aの効果を示すグラフである。

[図4]図4は、モルヒネによって誘導されるEEG徐波バーストに対するYNT-185(OX2Rアゴニスト)の効果を示すグラフである。

[図5]図5は、モルヒネによって誘導されるEEGスペクトルパワーの変化に対するYNT-185の効果を示すグラフである。薬物投与の10分前(A)、薬物投与後10分(B)、20分(C)、30分(D)、40分(E)、50分(F)、および60分(G)。

[図6]図6は、テールフリックテストにおけるモルヒネ鎮痛作用に対するYNT-

185の効果を示すグラフである。

[図7]図7は、行動量測定実験における、モルヒネによって誘導される眠気（鎮静効果）に対するYNT-185の効果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0014] 本発明は、O X 2 R アゴニストを含有する、鎮痛薬の投与に起因する眠気の予防または治療薬（以下、本発明の予防または治療薬と略記する場合がある）に関する。

[0015] 本発明において、鎮痛薬の投与に起因する眠気とは、鎮痛薬の副作用として発現する眠気を意味する。

本発明において、「治療」とは、治療と改善を含む意味である。「改善」とは、眠気を軽減することを意味する。

本発明の予防または治療薬は、鎮痛薬の投与を受ける患者に用いられる。本発明の予防または治療薬は、眠気が発現する前に予防目的で投与してもよく、眠気が発現した後に治療目的で投与してもよい。

本発明の予防または治療薬は、鎮痛薬の投薬開始と同時に、鎮痛薬の投薬開始前、または鎮痛薬の投薬開始後のいずれの時期に投与してもよい。例えば、鎮痛薬と本発明の予防または治療薬を併用することもできる。

[0016] 本発明において、鎮痛薬は中枢神経系に作用する鎮痛薬であれば、特に限定されない。鎮痛薬としては、オピオイド、鎮痛補助薬などが挙げられる。

オピオイドとしては、モルヒネ、オキシコドン、コデイン、ジヒドロコデイン、フェンタニル、ペチジン、メサドン、タペンタドール、アヘン、ペンタゾシン、エプタゾシン、ブプレノルフィン、トラマドール、ヒドロモルフォン、およびその薬学的に許容される塩、モルヒネ・アトロピン配合剤、オキシコドン・アトロピン配合剤、ドロペリドール・フェンタニルクエン酸塩配合剤、アヘン・トコン配合剤、アヘンアルカロイド・アトロピン配合剤、アヘンアルカロイド・スコポラミン配合剤、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤などが挙げられる。「配合剤」とは、1つの製剤中に複数の有効成分を含有する医薬をいう。

[0017] 鎮痛補助薬としては、抗うつ薬、抗けいれん薬、その他の鎮痛補助薬が挙げられる。

抗うつ薬としては、アミトリプチリン、アモキサピン、ノルトリプチリン、イミプラミン、およびその薬学的に許容される塩などの三環系抗うつ薬、デュロキセチン、ミルナシプラン、およびその薬学的に許容される塩などのセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬が挙げられる。

抗けいれん薬としては、プレガバリン、ガバペンチン、カルバマゼピン、バルプロ酸、フェニトイン、クロナゼパム、およびその薬学的に許容される塩などが挙げられる。

その他の鎮痛補助薬としては、ケタミン、バクロフェン、ジアゼパム、およびその薬学的に許容される塩などが挙げられる。

[0018] 薬学的に許容される塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩などが挙げられる。有機酸との塩としては、例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などが挙げられる。これらは限定的なものではない。

[0019] 本発明において、鎮痛薬として、好ましくはオピオイドである。

2種以上の鎮痛薬を組み合わせで使用している場合も、本発明の予防または治療薬を使用することができる。例えば、オピオイドと鎮痛補助薬の組合

せなどである。

[0020] 本発明において、OX2Rアゴニストは、OX2R作動活性を有する物質のであれば、特に限定されない。OX2Rアゴニストは、脳血液関門の透過性があり全身投与が可能な点で、非ペプチド化合物であることが好ましい。また、オレキシンーAおよびオレキシンーB以外のOX2Rアゴニストを使用することが好ましい。

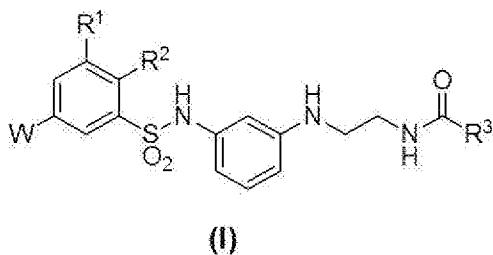
[0021] OX2Rアゴニストとしては、例えば、W02015/088000 (US2016/0362376)、W02016/133160、W02016/199906、US8,258,163、W02017/135306などに記載された化合物が挙げられる。これらの化合物は、上記文献に記載の製造方法に従って製造することができる。市販のOX2Rアゴニストを使用することもできる。

[0022] OX2Rアゴニストとしては、以下の化合物が挙げられる。

[1A]

一般式(1)

[0023] [化3]



[0024] [式中、

R¹は水素原子を表し、

R²は-OHまたは

C₁₋₄アルコキシを表し、

あるいはR¹とR²は一緒になって-NR^aR^b（ここで、R^aは水素原子またはC₁₋₄アルキルを表し、R^bは水素原子またはC₁₋₄アルキルを表す。）でさらに置換されていてもよいベンゼン環を形成し、

R³はC₁₋₆アルキル、

C₂₋₆アルケニル、

C_{3-10} シクロアルキル、

C_{6-10} アリールまたは

5～10員ヘテロアリール

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリールまたは5～10員ヘテロアリールは任意に選択される1から4個の R^4 で置換されていてもよく、

R^4 は水素原子、

C_{1-4} アルキル、

C_{1-4} アルコキシ、

フェニル(ここで、フェニルは C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは $-C(O)NR^{4x}R^{4y}$ (ここで、 R^{4x} は C_{1-4} アルキルを表し、 R^{4y} は C_{1-4} アルキルを表す。)で置換されていてもよい。)、

5～10員ヘテロアリール、

ハロゲン、

$-OH$ 、

$-NR^{4a}R^{4b}$ (ここで、 R^{4a} は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルを表し、 R^{4b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。)

、

$-C(O)OR^{4c}$ (ここで、 R^{4c} は C_{1-4} アルキルを表す。)または

$-C(O)NR^{4d}R^{4e}$ (ここで、 R^{4d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{4e} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。)を表す。

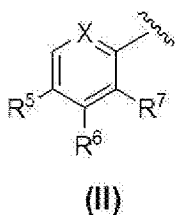
あるいは2個の R^4 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。)を表し、

W は $-(CH_2)_n-C(O)NR^{Wa}R^{Wb}$ (ここで、 n は0から2の整数を表し、 R^{Wa} は水素原子、 C_{1-4} アルキル(ここで、 C_{1-4} アルキルは C_{1-4} アルキルもしくは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよいフェニル、ピリジルまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノで置換されていてもよい。)またはフェニル(ここで、フェニルは C_{1-4} アルコキシ、 $-NO_2$ または C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノで置換されていてもよい。)を表し、 R^{Wb} は水素

原子または C_{1-4} アルキルを表す。) または

一般式 (I I)

[0025] [化4]



[0026] (ここで、

R^5 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシ、 $-NR^{5a}R^{5b}$ (ここで、 R^{5a} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{5b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。

) または $-C(O)NR^{5c}R^{5d}$ (ここで、 R^{5c} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{5d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。) を表し、

R^6 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{6a}R^{6b}$ (ここで、 R^{6a} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{6b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。) または $-C(O)NR^{6c}R^{6d}$ (ここで、 R^{6c} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{6d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。) を表し、

R^7 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシまたは $-OCF_3$ を表し、かつ

Xは $-N=$ または $-CH=$ を表す。

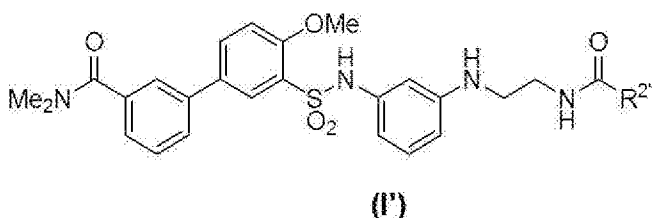
あるいは R^5 および R^6 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。) を表す。]

で示される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩。

[0027] [2 A]

一般式 (I')

[0028] [化5]



[0029] [式中、

$R^{2'}$ は $-NR^{3a'}R^{3b'}$ (ここで、 $R^{3a'}$ は C_{1-4} アルキルを表し、 $R^{3b'}$ は C_{1-4} アルキルを表す。) で置換されたフェニルを表す。]

で示される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩。

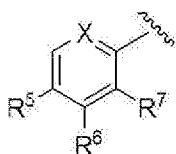
[0030] [3A]

3' - (N - (3 - ((2 - (2 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミドまたはその薬学的に許容される酸付加塩。

[0031] [4A]

W が $-(CH_2)_n-C(O)NR^{Wa}R^{Wb}$ (ここで、 n は 0 から 2 の整数を表し、 R^{Wa} は水素原子、 C_{1-4} アルキル (ここで、 C_{1-4} アルキルは C_{1-4} アルキルもしくは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよいフェニル、ピリジルまたは C_{1-4} アルコキシ - カルボニルアミノで置換されていてもよい。) またはフェニル (ここで、フェニルは C_{1-4} アルコキシ、 $-NO_2$ または C_{1-4} アルコキシ - カルボニルアミノで置換されていてもよい。) を表し、 R^{Wb} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。) または
一般式 (I I)

[0032] [化6]



(II)

[0033] (ここで、

R^5 は C_{1-4} アルコキシ、 $-NR^{5a}R^{5b}$ (ここで、 R^{5a} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{5b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。) または $-C(O)NR^{5c}R^{5d}$ (ここで、 R^{5c} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{5d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。) を表し、

R^6 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{6a}R^{6b}$ （ここで、 R^{6a} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{6b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）または $-C(O)NR^{6c}R^{6d}$ （ここで、 R^{6c} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{6d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）を表し、

R^7 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシまたは $-OCF_3$ を表し、かつ

X は $-CH=$ を表す。

あるいは R^5 および R^6 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。）である、上記 [1 A] 記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩。

[0034] [5 A]

R^3 が C_{1-6} アルキル、

C_{2-6} アルケニルまたは

C_{3-10} シクロアルキル

（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{3-10} シクロアルキルは任意に選択される 1 から 4 個の R^4 で置換されていてもよく、

R^4 は水素原子、

C_{1-4} アルキル、

C_{1-4} アルコキシ、

フェニル（ここで、フェニルは C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、メチレンジオキシまたは $-C(O)NR^{4x}R^{4y}$ （ここで、 R^{4x} は C_{1-4} アルキルを表し、 R^{4y} は C_{1-4} アルキルを表す。）で置換されていてもよい。）

5～10員ヘテロアリール、

ハロゲン、

$-OH$ 、

$-NR^{4a}R^{4b}$ （ここで、 R^{4a} は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルを表し、 R^{4b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）

、

$-C(O)OR^{4c}$ （ここで、 R^{4c} は C_{1-4} アルキルを表す。）または

$-C(O)NR^{4d}R^{4e}$ (ここで、 R^{4d} は C_{1-4} アルキルを表し、 R^{4e} は C_{1-4} アルキルを表す。)

を表す。

あるいは2個の R^4 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。)である、
上記[1A]記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩。

[0035] [6A]

R^3 が C_{6-10} アリールまたは

5～10員ヘテロアリール

(ここで、 C_{6-10} アリールまたは5～10員ヘテロアリールは任意に選択される1から4個の R^4 で置換されていてもよく、

R^4 はフェニル(ここで、フェニルは C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは $-C(O)NR^{4x}R^{4y}$ (ここで、 R^{4x} は C_{1-4} アルキルを表し、 R^{4y} は C_{1-4} アルキルを表す。)で置換されていてもよい。)、

5～10員ヘテロアリール、

$-C(O)OR^{4c}$ (ここで、 R^{4c} は C_{1-4} アルキルを表す。)または

$-C(O)NR^{4d}R^{4e}$ (ここで、 R^{4d} は C_{1-4} アルキルを表し、 R^{4e} は C_{1-4} アルキルを表す。

あるいは2個の R^4 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。)である、
上記[1A]記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩。

[0036] [7A]

R^2 が $-OH$ であるか、あるいは

R^1 と R^2 が一緒になって $-NR^aR^b$ (ここで、 R^a は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^b は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。)でさらに置換されていてもよいベンゼン環を形成する、上記[1]記載の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩。

[0037] 本明細書中の「ハロゲン」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

本明細書中の「 C_{1-6} アルキル」は、炭素原子および水素原子からなる、炭

素数 1 から 6 の一価の直鎖または分岐状の飽和炭化水素基を意味する。例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

本明細書中の「C₁₋₄アルキル」は、炭素原子および水素原子からなる、炭素数 1 から 4 の一価の直鎖または分岐状の飽和炭化水素基を意味する。例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等が挙げられる。

本明細書中の「C₁₋₄アルコキシ」は、上記「C₁₋₄アルキル」が結合したオキシ基を意味する。例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ等が挙げられる。

本明細書中の「C₂₋₆アルケニル」は、炭素原子および水素原子からなる、炭素数 2 から 6 の一価の直鎖または分岐状の少なくとも 1 個の二重結合を有する不飽和炭化水素基を意味する。例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル等が挙げられる。

本明細書中の「C₃₋₁₀シクロアルキル」は、炭素数 3 から 10 個の単環の脂肪族炭素環式基を意味する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル等が挙げられる。

本明細書中の「C₆₋₁₀アリール」は、炭素数 6 から 10 個の単環または縮合の芳香族炭素環式基を意味する。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。

本明細書中の「5～10員ヘテロアリール」は環構成原子として、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる 1 または 2 種、1

ないし4個のヘテロ原子を含む5から10員の単環または二環の芳香族ヘテロ環式基を意味する。例えば、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、フラザニル、ピラジニル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、1H-インダゾリル、インドリル等が挙げられる。

[0038] 以下に、一般式(1)の各記号の定義と好ましい態様について説明する。

[0039] R^1 は水素原子を表す。

[0040] R^2 は-OHまたは

C_{1-4} アルコキシを表し、

あるいは R^1 と R^2 は一緒になって $-NR^aR^b$ （ここで、 R^a は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^b は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）でさらに置換されていてもよいベンゼン環を形成する。

[0041] R^2 としては、-OHであるか、あるいは

R^1 と R^2 が一緒になって $-NR^aR^b$ （ここで、 R^a は水素原子または C_{1-4} アルキル（例、メチル）を表し、 R^b は水素原子または C_{1-4} アルキル（例、メチル）を表す。）でさらに置換されていてもよいベンゼン環を形成するのが好ましい。

[0042] 別の態様として、 R^2 としては、 C_{1-4} アルコキシ（例、メトキシ）が好ましく、メトキシが特に好ましい。

[0043] R^3 は C_{1-6} アルキル、

C_{2-6} アルケニル、

C_{3-10} シクロアルキル、

C_{6-10} アリールまたは

5～10員ヘテロアリール

（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_6

$-_{10}$ アリールまたは5～10員ヘテロアリールは任意に選択される1から4個の R^4 で置換されていてもよく、

R^4 は水素原子、

C_{1-4} アルキル、

C_{1-4} アルコキシ、

フェニル（ここで、フェニルは C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは $-C(O)NR^{4x}R^{4y}$ （ここで、 R^{4x} は C_{1-4} アルキルを表し、 R^{4y} は C_{1-4} アルキルを表す。）で置換されていてもよい。））、

5～10員ヘテロアリール、

ハロゲン、

$-OH$ 、

$-NR^{4a}R^{4b}$ （ここで、 R^{4a} は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルを表し、 R^{4b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）

、

$-C(O)OR^{4c}$ （ここで、 R^{4c} は C_{1-4} アルキルを表す。）または

$-C(O)NR^{4d}R^{4e}$ （ここで、 R^{4d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{4e} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。）を表す。

あるいは2個の R^4 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。）を表す。

[0044] R^3 としては、 C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソブチル、ネオペンチル）、

C_{2-6} アルケニル（例、エテニル）または

C_{3-10} シクロアルキル（例、アダマンチル）

（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{3-10} シクロアルキルは任意に選択される1から4個の R^4 で置換されていてもよく、

R^4 は水素原子、

C_{1-4} アルキル（例、メチル）、

C_{1-4} アルコキシ（例、メトキシ）、

フェニル（ここで、フェニルは C_{1-4} アルキル（例、メチル）、 C_{1-4} アルコ

キシ（例、メトキシ）または $-C(O)NR^{4x}R^{4y}$ （ここで、 R^{4x} は C_{1-4} アルキル（例、メチル）を表し、 R^{4y} は C_{1-4} アルキル（例、メチル）を表す。）で置換されていてもよい。）

5～10員ヘテロアリール（例、フリル、ピリジル、インドリル）、
ハロゲン（フッ素原子、臭素原子）、

$-OH$ 、

$-NR^{4a}R^{4b}$ （ここで、 R^{4a} は水素原子、 C_{1-4} アルキル（例、メチル）または C_{1-4} アルコキシカルボニル（例、tert-ブトキシカルボニル）を表し、 R^{4b} は水素原子または C_{1-4} アルキル（例、メチル）を表す。）

$-C(O)OR^{4c}$ （ここで、 R^{4c} は C_{1-4} アルキル（例、メチル）を表す。）

または

$-C(O)NR^{4d}R^{4e}$ （ここで、 R^{4d} は水素原子または C_{1-4} アルキル（例、メチル）を表し、 R^{4e} は水素原子または C_{1-4} アルキル（例、メチル）を表す。）を表す。

あるいは2個の R^4 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。）

が好ましい。

[0045] 別の態様として、 R^3 としては、 C_{6-10} アリール（例、フェニル、ナフチル）

または

5～10員ヘテロアリール（例、チアゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル）（ここで、 C_{6-10} アリールまたは5～10員ヘテロアリールは任意に選択される1から4個の R^4 で置換されていてもよく、

R^4 は

フェニル（ここで、フェニルは C_{1-4} アルキル（例、メチル）、 C_{1-4} アルコキシ（例、メトキシ）または $-C(O)NR^{4x}R^{4y}$ （ここで、 R^{4x} は C_{1-4} アルキル（例、メチル）を表し、 R^{4y} は C_{1-4} アルキル（例、メチル）を表す。）で置換されていてもよい。）

5～10員ヘテロアリール（例、フリル、ピリジル、インドリル）、

$-C(O)OR^{4c}$ （ここで、 R^{4c} は C_{1-4} アルキル（例、メチル）を表す。）

) または

$-C(O)NR^{4d}R^{4e}$ (ここで、 R^{4d} は水素原子または C_{1-4} アルキル (例、メチル) を表し、 R^{4e} は水素原子または C_{1-4} アルキル (例、メチル) を表す。) を表す。

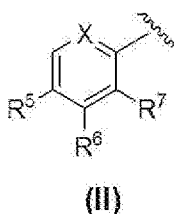
あるいは2個の R^4 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。)

が好ましい。

[0046] さらに別の態様として、 R^3 としては、 $-NR^{4a}R^{4b}$ (ここで、 R^{4a} は C_{1-4} アルキル (例、メチル) を表し、 R^{4b} は C_{1-4} アルキル (例、メチル) を表す。) で置換されたフェニルが好ましい。

[0047] W は $-(CH_2)_n-C(O)NR^{Wa}R^{Wb}$ (ここで、 n は0から2の整数を表し、 R^{Wa} は水素原子、 C_{1-4} アルキル (ここで、 C_{1-4} アルキルは C_{1-4} アルキルもしくは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよいフェニル、ピリジルまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノで置換されていてもよい。) またはフェニル (ここで、フェニルは C_{1-4} アルコキシ、 $-NO_2$ または C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノで置換されていてもよい。) を表し、 R^{Wb} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。) または一般式 (I I) :

[0048] [化7]



[0049] (ここで、

R^5 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシ、 $-NR^{5a}R^{5b}$ (ここで、 R^{5a} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{5b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。) または $-C(O)NR^{5c}R^{5d}$ (ここで、 R^{5c} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{5d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。) を表し、 R^6 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{6a}R^{6b}$ (ここで、 R^6

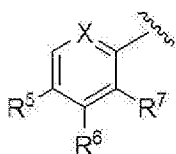
^aは水素原子またはC₁₋₄アルキルを表し、R^{6b}は水素原子またはC₁₋₄アルキルを表す。) または—C(O)NR^{6c}R^{6d}(ここで、R^{6c}は水素原子またはC₁₋₄アルキルを表し、R^{6d}は水素原子またはC₁₋₄アルキルを表す。)を表し、

R⁷は水素原子、C₁₋₄アルコキシまたは—OCF₃を表し、かつ

Xは—N=または—CH=を表す。

あるいはR⁵およびR⁶は一緒になってメチレンジオキシを形成する。)を表す。

[0050] Wとしては、—(CH₂)_n—C(O)NR^{Wa}R^{Wb}(ここで、nは0から2の整数を表し、R^{Wa}は水素原子、C₁₋₄アルキル(例、メチル)(ここで、C₁₋₄アルキルはC₁₋₄アルキル(例、メチル)もしくはC₁₋₄アルコキシ(例、メトキシ)で置換されていてもよいフェニル、ピリジルまたはC₁₋₄アルコキシ—カルボニルアミノ(例、tert-ブトキシカルボニルアミノ)で置換されていてもよい。)またはフェニル(ここで、フェニルはC₁₋₄アルコキシ(例、メトキシ)、—NO₂またはC₁₋₄アルコキシ—カルボニルアミノ(例、tert-ブトキシカルボニルアミノ)で置換されていてもよい)を表し、R^{Wb}は水素原子またはC₁₋₄アルキル(例、エチル)を表す。)または一般式(II)：



(II)

[0052] (ここで、

R⁵はC₁₋₄アルコキシ(例、メトキシ)、—NR^{5a}R^{5b}(ここで、R^{5a}は水素原子またはC₁₋₄アルキル(例、メチル)を表し、R^{5b}は水素原子またはC₁₋₄アルキル(例、メチル)を表す。)または—C(O)NR^{5c}R^{5d}(ここで、R^{5c}は水素原子またはC₁₋₄アルキル(例、メチル)を表し、R^{5d}は水

素原子または C_{1-4} アルキル（例、メチル）を表す。）を表し、

R^6 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシ（例、メトキシ）、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{6a}$

R^{6b} （ここで、 R^{6a} は水素原子または C_{1-4} アルキル（例、メチル）を表し、

R^{6b} は水素原子または C_{1-4} アルキル（例、メチル）を表す。）または $-C$

$(O)NR^{6c}R^{6d}$ （ここで、 R^{6c} は水素原子または C_{1-4} アルキル（例、メチル）を表し、

R^{6d} は水素原子または C_{1-4} アルキル（例、メチル）を表す。）を表し、

）を表し、

R^7 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシ（例、メトキシ）または $-OCF_3$ を表し、

かつ

X は $-CH=$ を表す。

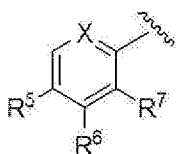
あるいは R^5 および R^6 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。）を表す。）

が好ましい。

[0053] W の上記一般式（I I）に示される構造のうち、 n としては、0または2が好ましく、0が特に好ましい。

[0054] 別の態様として、 W としては、一般式（I I）：

[0055] [化9]



(II)

[0056] （ここで、

R^5 は水素原子を表し、

R^6 は $-C(O)NR^{6c}R^{6d}$ （ここで、 R^{6c} は C_{1-4} アルキル（例、メチル）

を表し、 R^{6d} は C_{1-4} アルキル（例、メチル）を表す。）を表し、

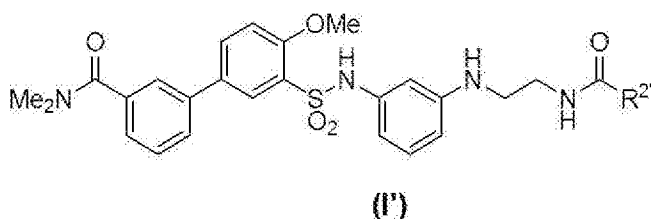
R^7 は水素原子を表し、かつ

X は $-CH=$ を表す。）

が好ましい。

[0057] 本発明の上記一般式（I）で示される化合物の好適な例としては、以下の一般式（I'）

[0058] [化10]



[0059] [式中、

$R^{2'}$ は $-NR^{3a'}R^{3b'}$ （ここで、 $R^{3a'}$ は C_{1-4} アルキル（例、メチル）を表し、 $R^{3b'}$ は C_{1-4} アルキル（例、メチル）を表す。）で置換されたフェニルを表す。]

で示される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩が挙げられる。

[0060] 一般式（I'）で表される化合物の具体例としては、

3' - (N - (3 - ((2 - (2 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド、

3' - (N - (3 - ((2 - (3 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド、および

3' - (N - (3 - ((2 - (4 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド

またはその薬学的に許容される酸付加塩が好ましく、

3' - (N - (3 - ((2 - (2 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド) エチル) アミノ) フェニル) スルファモイル) - 4' - メトキシ - N, N - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド

またはその薬学的に許容される酸付加塩が特に好ましい。

[0061] 薬学的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水

素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩等の有機カルボン酸塩、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、p-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等が挙げられ、これらは限定的なものではない。中でも、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩が好ましく、塩酸塩、酒石酸塩またはメタンスルホン酸塩がさらに好ましく、塩酸塩が特に好ましく用いられるが、これらもまた限定的なものではない。

[0062] 本発明の予防または治療薬の投与対象としては、哺乳動物（例えば、ヒト、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル等）が挙げられる。なお、ヒト以外の哺乳動物に適用する場合、本発明の予防または治療薬の摂取量は、動物の体重もしくは大きさに応じて適宜加減すればよい。

[0063] 本発明の予防または治療薬は、任意の適切な投与経路により投与され得る。投与方法は、経口投与、非経口投与（静脈内、筋肉内、皮下、皮内、腹腔内、舌下、口腔内、脳内、経直腸、経膈、経肺、経皮、経粘膜、点眼、鼻腔内、局所投与を含む）を包含し得る。

[0064] OX2Rアゴニストをヒトに投与する場合、剤形としてはそれ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される担体、溶媒、溶解補助剤、賦形剤、希釈剤などと混合し、経口投与製剤（例、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、粉剤、液剤、懸濁剤、乳濁剤、シロップ剤、腸溶剤等など）、非経口投与製剤（例、静脈内注射剤、筋肉内注射剤等の注射剤（マイクロカプセル、ペレット製剤等の徐放性製剤も含む））、経鼻投与製剤、経腸坐剤、経膈製剤、経肺製剤等の医薬組成物が挙げられる。

これらの製剤は、例えば、製剤の製造において通常一般に用いられる自体公知の方法、例えば、第17改正日本薬局方、製剤総則に記載された方法で製造することができる。

[0065] 製剤中のOX2Rアゴニストの配合割合は、その形態によっても異なるが、例えば前記した経口投与製剤においては通常0.01～100重量%、0.1～90重量%が好ましく、例えば前記した非経口投与製剤では通常0.1～80重量%、1～50重量%が好ましい。

[0066] 例えば注射剤（静脈直接注入用、点滴投与用、皮下投与用、筋肉注射用）は、OX2Rアゴニストを可溶化剤（例、 β -シクロデキストリン類など）、分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO60（日光ケミカルズ製）、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトール、ブドウ糖など）などとともに常法に従って水性注射剤にすることもでき、あるいは植物油（例、オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、綿実油、コーン油など）、プロピレングリコールなどに、適宜溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤にすることもできる。

経口投与製剤は、公知の方法に従って、OX2Rアゴニストに、例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを適宜添加して散剤や顆粒剤にし、さらに圧縮成形し、次いで必要に応じて、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のための自体公知の方法でのコーティングなどを施した錠剤とすることもできる。コーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、プルロニックF68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット（登録商標、メタクリル酸・アクリル酸共重合体）、色素（

例、酸化チタン、ベンガラなど）などが適宜用いられる。

[0067] O X 2 R アゴニストは、固状、半固状あるいは液状の外用剤としても用いることができる。

例えば、固状の外用剤は、O X 2 R アゴニストをそのまま、あるいは賦形剤（例、グリコール、マンニトール、デンプン、微結晶セルロースなど）、増粘剤（例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体など）などを添加、混合し、粉状の組成物とすることにより製造することもできる。半固状の外用剤は、常法に従って製造し、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏剤として用いることが好ましい。液状の外用剤は、注射剤の製造に用いる手段あるいはそれに準じた手段により、油性あるいは水性の懸濁剤とすることにより製造することもできる。また、固状、半固状または液状の外用剤に、pH調節剤（例、炭酸、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど）、防腐剤（例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウムなど）などを適宜加えてもよい。具体的には、例えばワセリン、ラノリンなどを基剤として、1 g あたり O X 2 R アゴニストを通常約 0.1 ～ 約 100 mg 含有する軟膏剤として、あるいは基材に塗布した貼付剤としても用いることもできる。

また点鼻剤や吸入剤等のエアロゾル製剤も公知の方法に従って製造される。

O X 2 R アゴニストは、油性または水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることもできる。坐剤を製造する際の油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセライド（例、カカオ脂など）、中級脂肪酸（例、中鎖脂肪酸トリグリセリドなど）、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが適宜用いられる。また水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコールなどが用いられ、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニル重合体、アクリル酸重合体などが適宜用いられる。

[0068] 本発明の予防または治療薬の投与量は、対象患者の年齢、体重もしくは病

態、剤形、又は投与方法などによっても異なるが、成人（体重約60kg）1日あたり、経口投与の場合には、通常、OX2Rアゴニスト0.1mg～3000mg、好ましくは、0.5mg～2000mg、より好ましくは、1mg～1000mgである。

非経口投与の場合には、成人（体重約60kg）1日あたり、通常、OX2Rアゴニスト0.1mg～3000mg、好ましくは、0.5mg～2000mg、より好ましくは、1mg～1000mgである。

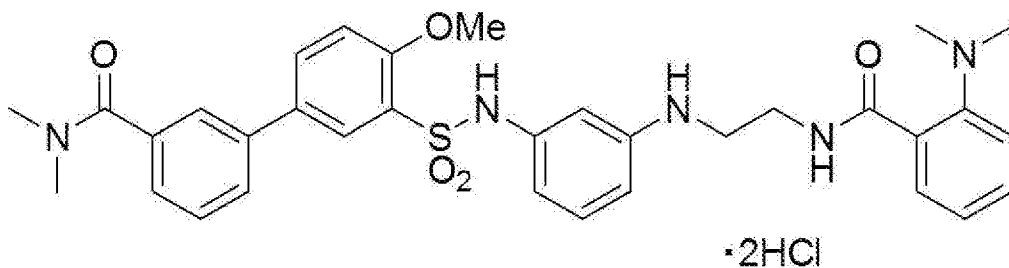
上記1日あたりの量は一度にもしくは数回に分けて経口または非経口投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要がある場合もある。食前、食後、食間を問わない。また投与間隔、投与期間等の投与計画は特に限定されない。

実施例

[0069] 以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。

以下の試験例において、OX2Rアゴニストとして、下記式で表される3'-(N-(3-((2-(2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド)エチル)アミノ)フェニル)スルファモイル)-4'-メトキシ-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド二塩酸塩(YNT-185)を使用した。

[0070] [化11]



[0071] 全ての試験は、明期（休息期）に行った。

試験動物および試験薬物

雄性Sprague-Dawley(SD)ラット（12週齢）を試験に使用した。全てのラッ

トは明暗サイクル（明期12時間、暗期12時間）で飼育し、餌および水を自由に摂取させた。オレキシナー A（ペプチド研究所、大阪、日本）は生理食塩水に溶解し、10 μ lの容量で脳室内投与(i.c.v.)した。YNT-185はHCl-酸性化生理食塩水(pH 2.3)に溶解し、0.1 ml/100 gラット体重の容量で腹腔内投与した。モルヒネ塩酸塩（武田薬品工業、大阪、日本）は生理食塩水に溶解し、0.1 ml/100 gラット体重の容量で皮下投与した。

[0072] 手術および脳波(electroencephalogram (EEG))の記録

ラットをセボフルラン(2-3%)で麻酔し、ラット用脳定位固定装置（成茂科学機械研究所、東京、日本）に固定した。頭皮に1 cmの正中切開を行う前に、頭部を剃毛し、ポビドンヨードで消毒した。必要に応じてブレグマを参考に、頭蓋骨の前頭部および後頭部の両側に4個のステンレススチールスクリュー電極を埋め込み、脳波・筋電図システム(EEG/electromyogram (EMG) system) (8239, Pinnacle Technology, Lawrence, カンザス州、米国) のヘッドマウントに接続した。ヘッドマウントの2個の活性EMG電極を両側の深頸筋に埋め込んだ。この複合体を歯科用アクリルレジンで頭蓋骨に固定した。ラットに脳室内投与するために、26ゲージのステンレスガイドカニューラ（PlasticsOne, Roanoke, バージニア州、米国）を頭蓋骨に固定し、左側脳室に向かって、ブレグマより1 mm後方、正中線より1.5 mm側方、頭蓋骨の表面から3 mmの位置に配置した。脳室内投与するために、ガイドカニューラを通してガイドカニューラから1 mm突き出たインターナルカニューラ（PlasticsOne, Roanoke, バージニア州、米国）を経由して、薬物溶液を側脳室に注射した。

PAL 8200 3チャンネルモニタリングシステム（Pinnacle Technology）を使用して、ラットの両側後頭部および右前頭部からのEEGを連続的に記録した。ラットは記録システムにつながれ、モニタリングケージのまわりを自由に動くことができた。

[0073] 疼痛試験

急性熱痛に対するモルヒネの鎮痛効果をテールフリックテストにより評価した。テールフリック装置（IITC, Woodland Hills, カリフォルニア州、米

国) を使用して、尾端から3 cmの場所に輻射熱を当てた。ラットが尾を振り動かすまでの潜時(テールフリック潜時(tail flick latency))を測定した。輻射熱の強さは、試験されたことのないラットでの潜時が2.5から3.5秒の間になるように調整した。組織損傷を避けるために、熱刺激は10秒後に停止した(cut-off latency)。

[0074] 試験方法

試験例1：モルヒネによって誘導されるEEGの変化に対するオレキシノーAの脳室内投与の効果

EEG電極および脳室内投与カニューラの埋め込みの1週間後に試験を行った。各ラットをEEG記録システムにつなぎ、EEGを連続的に記録した。1時間適応させた後、ベースラインEEGの記録を10分間行い、その後、モルヒネ(5 mg/kg)(n=3)を皮下投与した。モルヒネの投与の1時間後、埋め込んだガイドカニューラを通してオレキシノーA(3 nmol)を脳室内投与した。

[0075] 試験例2：モルヒネによって誘導されるEEGの変化及びモルヒネ鎮痛作用に対するYNT-185の効果

EEG電極の埋め込みの1週間後に試験を行った。各ラットをEEG記録システムにつなぎ、1時間適応させた。適応後、ベースラインEEGの記録を10分間行い、薬物投与の前にベースラインテールフリック潜時を測定した。モルヒネ(5 mg/kg)を皮下投与し、同時に、YNT-185(40 mg/kg)(n=7)またはビヒクル(n=6)を腹腔内投与した。薬物投与後、EEGの記録を60分間、連続的にを行い、EEG記録の停止直後にテールフリック潜時を測定した。

[0076] EEG分析

EEGの捕捉はSirenia Sleep Pro software (Pinnacle Technology) を使用して行った。EEGデータは、バンドパス0.5-45 Hzのフィルタを使用してオフラインでフィルタリングし、サンプリングレート400 Hzで保存した。EEGの生データはモニターからラップトップコンピューターにダウンロードし、Polym an(登録商標) for MS-Windows(登録商標)を使用してオフラインで10秒(1エポック)毎のセグメントに分割した。各ラットの所定の時点におけるデータ

を取得した。試験例1：Baseline（モルヒネ投与10分前）、Pre-orexin-A（モルヒネ投与50分後）、およびPost-orexin-A（オレキシン-A投与10分後）；試験例2：Baseline（薬物投与10分前）、薬物投与後10, 20, 30, 40, 50, および60分。上記の所定の時点の各エポックからのアーチファクトフリー-EEGを、高速フーリエ変換アルゴリズムで時間領域から周波数領域に変換した。アーチファクト除去は目視検査で行った。前頭部チャンネルからのスペクトルパワーデータ($\mu V^2/Hz$)をlog変換で正規化した。

[0077] 試験例3：行動量測定実験

モルヒネによって誘導される眠気（鎮静効果）に対するYNT-185の効果を行動学的に評価するため、行動量測定実験を行った。

行動量測定にはPenlab社製IR Actimeterを用いた。本装置は45cm×45cmの枠内に格子状に張り巡らされた赤外線（16本×16本）の遮断を検知することによりラットの行動量を測定するものである。ラットは測定1時間前に装置内に入れて順応させ、薬剤投与前および投与後60分間の歩行様体動数を測定した。薬剤投与はモルヒネ5 mg/kg皮下投与およびYNT-185(40 mg/kg)(n=5)またはビビクル(n=5)腹腔内投与を同時に行った。行動量は試験薬物投与前、試験薬物投与後0-10、10-20、20-30、30-40、40-50、50-60分のそれぞれ10分間の歩行様体動数値の1分間あたりの平均値で評価した。

[0078] 結果

試験例1：モルヒネによって誘導されるEEGの変化およびオレキシン-A投与の効果

（1）モルヒネ投与後の徐波バースト(slow-wave burst)

EEGにおいて、低振幅速波(low amplitude fast activity)は、覚醒している状態を示し、高振幅徐波(high amplitude slow activity)は、うとうとするなど意識レベルが低下した状態を示す。

モルヒネ投与後、低電位高周波EEGに重なった間欠的な高電位低周波バースト（徐波バースト）が観察された（図1）。

図1：(A)モルヒネ投与前のEEG。(B)モルヒネ(5 mg/kg)皮下投与50分後のEEG

。

モルヒネ投与直前の10分間 (Baseline)、モルヒネ投与50分後から開始する10分間 (Pre-orexin-A)、オレキシン-A投与10分後から開始する10分間 (Post-orexin-A) のEEG徐波バーストの総持続時間を計算した。モルヒネの投与後 (Pre-orexin-A)、EEG徐波バーストの総持続時間はベースラインと比較して顕著に増加し、オレキシン-Aの投与後 (Post-orexin-A)、ベースラインレベルに減少した (図2)。

図2：データは徐波バーストの総持続時間の平均値の散布図として示し、one-way repeated analysis of variance (ANOVA)とBonferroni多重比較検定で分析した (時間効果: $P = 0.002$)。* $P < 0.01$ 。縦軸は徐波バーストの総持続時間 (秒) を示す。

[0079] (2) モルヒネ投与後のEEGスペクトルパワーの変化

モルヒネ投与50分後のEEG (Pre-orexin-A) は高振幅徐波を示したが、オレキシン-A投与10分後のEEG (Post-orexin-A) は低振幅速波を示した (図3A)。EEGスペクトルパワー分析から、モルヒネ投与は1-14 Hzのスペクトルパワーを増大させるが、オレキシン-Aは1-14 Hzのスペクトルパワーをベースラインレベルに減少させることが明らかになった (図3B)。

図3A：所定の時点でラットから得たEEG生データ：Baseline (モルヒネ投与10分前から開始)、Pre-orexin-A (モルヒネ投与50分後から開始)、およびPost-orexin-A (オレキシン-A投与10分後から開始)。

図3B：上記の時点のEEGスペクトルパワー分析。データは平均値 $\pm$ SEMで示し、two-way repeated ANOVAとBonferroni多重比較検定で分析した (周波数効果: $P < 0.001$; 群効果: $P < 0.001$; 周波数 $\times$ 群効果: $P < 0.001$)。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs. Baseline; # $P < 0.05$; ## $P < 0.01$; ### $P < 0.001$ vs. Post-orexin-A。縦軸はスペクトルパワー ($\mu V^2/Hz$) を示し、横軸は周波数 (Hz) を示す。

[0080] 試験例2：モルヒネによって誘導されるEEGの変化およびモルヒネ鎮痛作用に対するYNT-185の効果

(1) モルヒネによって誘導される徐波バーストに対するYNT-185の効果

YNT-185は、ビヒクルコントロールと比較して、モルヒネ投与によって誘導される徐波バーストの総持続時間を有意に減少させた。この効果はYNT-185の投与後20～50分で見られた(図4)。

図4：試験薬物投与後10, 20, 30, 40, 50, および60分の時点から始まる10分間の徐波バーストの総持続時間を計算した。ベースラインデータは試験薬物投与直前の10分間に得た。データは平均値±SEMで示し、two-way repeated ANOVAとBonferroni多重比較検定で分析した(時間効果: $P < 0.001$; 群効果: $P = 0.121$; 時間×群効果: $P = 0.047$)。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs. 同じグループ内のベースライン; # $P < 0.05$ vs. モルヒネおよびYNT-185を投与したラット。縦軸は徐波バーストの総持続時間(秒)を示す。

[0081] (2) モルヒネによって誘導されるEEGスペクトルパワーの変化に対するYNT-185の効果

モルヒネとビヒクルを同時投与したラット(ビヒクルコントロール)では、スペクトルパワーの4-8 Hzおよび12-14 Hzに2つのピークを有する高振幅徐波が存在し、このピークはモルヒネ投与後10分から60分まで観察された(図5)。一方、モルヒネとYNT-185を同時投与したラットでは、このようはEEGの変化は存在しなかった。

図5：スペクトルパワー分析は、薬物投与の10分前(A)、薬物投与後10分(B)、20分(C)、30分(D)、40分(E)、50分(F)、および60分(G)の時点で行った。データは平均値±SEMで示し、two-way repeated ANOVAとBonferroni多重比較検定で分析した(A, 周波数効果: $P < 0.001$; 群効果: $P = 0.409$; 周波数×群効果: $P = 0.838$; B, 周波数効果: $P < 0.001$; 群効果: $P = 0.052$; 周波数×群効果: $P < 0.001$; C, 周波数効果: $P < 0.001$; 群効果: $P = 0.033$; 周波数×群効果: $P < 0.001$; D, 周波数効果: $P < 0.001$; 群効果: $P < 0.001$; 周波数×群効果: $P < 0.001$; E, 周波数効果: $P < 0.001$; 群効果: $P = 0.04$; 周波数×群効果: $P < 0.001$; F, 周波数効果: $P < 0.001$; 群効果: $P = 0.024$; 周波数×群効果: $P < 0.001$; G, 周波数効果: $P < 0.001$; 群効果: P

= 0.004; 周波数×群効果: $P < 0.001$). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs. モルヒネおよびYNT-185を投与したラット。縦軸はスペクトルパワー($\mu V^2/Hz$)を示し、横軸は周波数(Hz)を示す。

[0082] (3) モルヒネ鎮痛作用に対するYNT-185の効果

モルヒネとビビクルを同時投与したラット、およびモルヒネとYNT-185を同時投与したラットの両方において、テールフリック潜時は有意に増大した。

2つの群の間で差異はなかった(図6)。

図6: ベースライン(Baseline)のデータは試験薬物投与の10分前に得た。薬物投与後(Post-drug administrations)のデータは試験薬物投与の60分後に得た。データは平均値±SEMで示し、two-way repeated ANOVAとBonferroni多重比較検定で分析した(時間効果: $P < 0.001$; 群効果: $P = 0.335$; 時間×群効果: $P = 0.315$)。*** $P < 0.001$ vs. 同じグループ内のベースライン。縦軸はテールフリック潜時(秒)を示す。

[0083] 試験例3: 行動量測定実験

モルヒネは有意に行動量を減少させた。YNT-185の同時投与は、ビビクルコントロールと比較して有意に行動量を増加させた(図7)。

図7: 試験薬物投与前、試験薬物投与後0-10、10-20、20-30、30-40、40-50、50-60分のそれぞれ10分間の歩行様体動数値の1分間あたりの平均値(縦軸)を示す。データはmean ± SEMで示し、各群内の比較はone-way repeated ANOVAと対照群とのBonferroni多重比較検定で分析した(モルヒネ+ビビクル群: 時間効果 $P = 0.006$ 、モルヒネ+YNT-185群: 時間効果 $P = 0.487$) # $P < 0.05$ 。2群間の比較はtwo-way repeated ANOVAとBonferroni多重比較検定で分析した(群効果 $P = 0.195$; 時間効果 $P = 0.854$; 時間×群効果 $P = 0.032$) * $P < 0.05$ 。

[0084] 上記の結果から、以下のことが明らかとなった。(1) モルヒネの全身投与は、EEGにおいて徐波バーストおよび高振幅徐波を誘導し、特に、低周波数(4-8 Hz)および中周波数(12-14 Hz)のスペクトルパワーを増大させた。(2) オレキシノーAおよび強力な非ペプチド性OX2R選択的アゴニストであ

るYNT-185は、徐波バーストの総持続時間を減少させ、モルヒネによって誘導されるEEGの変動を抑制した。（３）モルヒネの全身投与は、行動量を減少させたが、YNT-185のモルヒネとの同時投与により、モルヒネ単独投与に比べて行動量が増加した。（４）YNT-185はモルヒネの鎮痛効果を減少させなかった。

これらの試験結果は、オレキシン受容体の活性化、およびそれによるオレキシン作動性覚醒システムの活性化がモルヒネによって誘導される眠気（鎮静効果）を減弱させることを示している。

オレキシナーAの脳室内投与は、モルヒネ全身投与により誘導される高振幅徐波の発生を抑制する。OX2Rアゴニストは、モルヒネによって誘導される睡眠徐波の発生を減少させるが、モルヒネの鎮痛効果に影響を及ぼさないことがわかった。

産業上の利用可能性

[0085] OX2Rアゴニストは、オピオイドなどの中枢性鎮痛薬の投与に起因する眠気を改善する効果を示し、鎮痛薬の投与に起因する眠気の予防または治療薬として有用である。

[0086] ここで述べられた特許及び特許出願明細書を含む全ての刊行物に記載された内容は、ここに引用されたことによって、その全てが明示されたと同程度に本明細書に組み込まれるものである。

[0087] 本出願は、日本で出願された特願2017-235529を基礎としており、その内容は参照により本明細書にすべて包含されるものである。

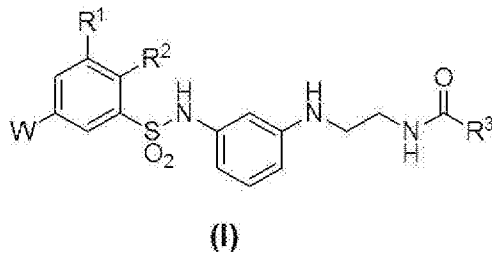
請求の範囲

- [請求項1] オレキシン 2 受容体アゴニストを含有する、鎮痛薬の投与に起因する眠気の予防または治療薬。
- [請求項2] 鎮痛薬が、オピオイドおよび鎮痛補助薬からなる群より選択される、請求項 1 に記載の予防または治療薬。
- [請求項3] 鎮痛薬がオピオイドである、請求項 2 に記載の予防または治療薬。
- [請求項4] オピオイドがモルヒネ、オキシコドン、コデイン、ジヒドロコデイン、フェンタニル、ペチジン、メサドン、タペンタドール、アヘン、ペンタゾシン、エプタゾシン、ブプレノルフィン、トラマドール、ヒドロモルフォン、およびその薬学的に許容される塩、モルヒネ・アトロピン配合剤、オキシコドン・アトロピン配合剤、ドロペリドール・フェンタニルクエン酸塩配合剤、アヘン・トコン配合剤、アヘンアルカロイド・アトロピン配合剤、アヘンアルカロイド・スコポラミン配合剤、およびトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤からなる群より選択される、請求項 3 に記載の予防または治療薬。
- [請求項5] 鎮痛薬が鎮痛補助薬である、請求項 2 に記載の予防または治療薬。
- [請求項6] 鎮痛補助薬が抗うつ薬である、請求項 5 に記載の予防または治療薬。
- [請求項7] 抗うつ薬がアミトリプチリン、アモキサピン、ノルトリプチリン、イミプラミン、デュロキセチン、ミルナシプラン、およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、請求項 6 に記載の予防または治療薬。
- [請求項8] 鎮痛補助薬が抗けいれん薬である、請求項 5 に記載の予防または治療薬。
- [請求項9] 抗けいれん薬がプレガバリン、ガバペンチン、カルバマゼピン、バルプロ酸、フェニトイン、クロナゼパム、およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、請求項 8 に記載の予防または治療薬。

[請求項10] 鎮痛補助薬がケタミン、バクロフェン、ジアゼパム、およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、請求項5に記載の予防または治療薬。

[請求項11] オレキシン2受容体アゴニストが、一般式(Ⅰ)

[化1]



[式中、

R¹は水素原子を表し、

R²は-OHまたは

C₁₋₄アルコキシを表し、

あるいはR¹とR²は一緒になって-NR^aR^b（ここで、R^aは水素原子またはC₁₋₄アルキルを表し、R^bは水素原子またはC₁₋₄アルキルを表す。）でさらに置換されていてもよいベンゼン環を形成し、

R³はC₁₋₆アルキル、

C₂₋₆アルケニル、

C₃₋₁₀シクロアルキル、

C₆₋₁₀アリールまたは

5～10員ヘテロアリール

（ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリールまたは5～10員ヘテロアリールは任意に選択される1から4個のR⁴で置換されていてもよく、

R⁴は水素原子、

C₁₋₄アルキル、

C₁₋₄アルコキシ、

フェニル（ここで、フェニルはC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシま

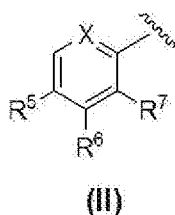
たは $-C(O)NR^{4x}R^{4y}$ (ここで、 R^{4x} は C_{1-4} アルキルを表し、 R^{4y} は C_{1-4} アルキルを表す。) で置換されていてもよい。) 、
 5～10員ヘテロアリール、
 ハロゲン、
 $-OH$ 、
 $-NR^{4a}R^{4b}$ (ここで、 R^{4a} は水素原子、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルを表し、 R^{4b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。) 、
 $-C(O)OR^{4c}$ (ここで、 R^{4c} は C_{1-4} アルキルを表す。) または
 $-C(O)NR^{4d}R^{4e}$ (ここで、 R^{4d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{4e} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。) を表す。
 。

あるいは2個の R^4 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。) を表し、

W は $-(CH_2)_n-C(O)NR^{Wa}R^{Wb}$ (ここで、 n は0から2の整数を表し、 R^{Wa} は水素原子、 C_{1-4} アルキル (ここで、 C_{1-4} アルキルは C_{1-4} アルキルもしくは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよいフェニル、ピリジルまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノで置換されていてもよい。) またはフェニル (ここで、フェニルは C_{1-4} アルコキシ、 $-NO_2$ または C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノで置換されていてもよい。) を表し、 R^{Wb} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。) または

一般式 (I I) :

[化2]



(ここで、

R^5 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシ、 $-NR^{5a}R^{5b}$ (ここで、 R^{5a} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{5b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。) または $-C(O)NR^{5c}R^{5d}$ (ここで、 R^{5c} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{5d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。) を表し、

R^6 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{6a}R^{6b}$ (ここで、 R^{6a} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{6b} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。) または $-C(O)NR^{6c}R^{6d}$ (ここで、 R^{6c} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{6d} は水素原子または C_{1-4} アルキルを表す。) を表し、

R^7 は水素原子、 C_{1-4} アルコキシまたは $-OCF_3$ を表し、かつ

Xは $-N=$ または $-CH=$ を表す。

あるいは R^5 および R^6 は一緒になってメチレンジオキシを形成する。) を表す。]

で示される化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩である、請求項1～10のいずれか1項に記載の予防または治療薬。

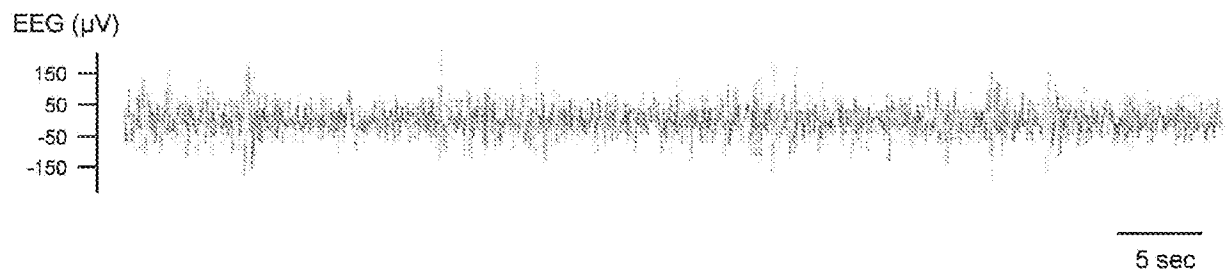
[請求項12] オレキシン2受容体アゴニストの有効量を哺乳動物に投与することを含む、鎮痛薬の投与に起因する眠気の予防または治療方法。

[請求項13] 鎮痛薬の投与に起因する眠気の予防または治療に使用するための、オレキシン2受容体アゴニスト。

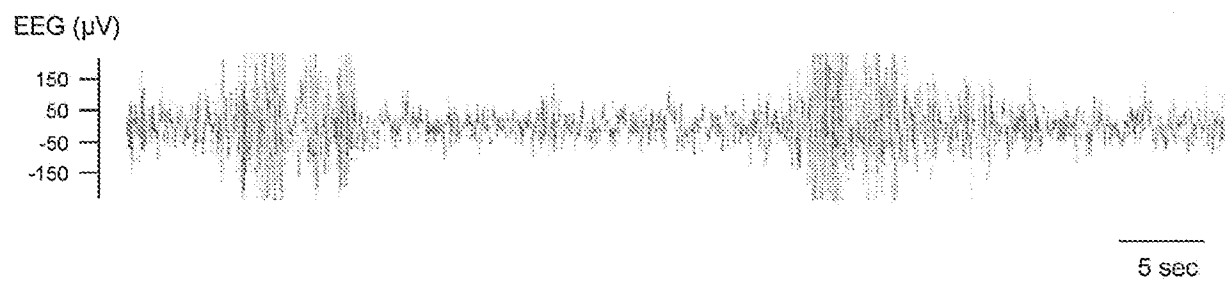
[請求項14] 鎮痛薬の投与に起因する眠気の予防または治療薬を製造するための、オレキシン2受容体アゴニストの使用。

[図1]

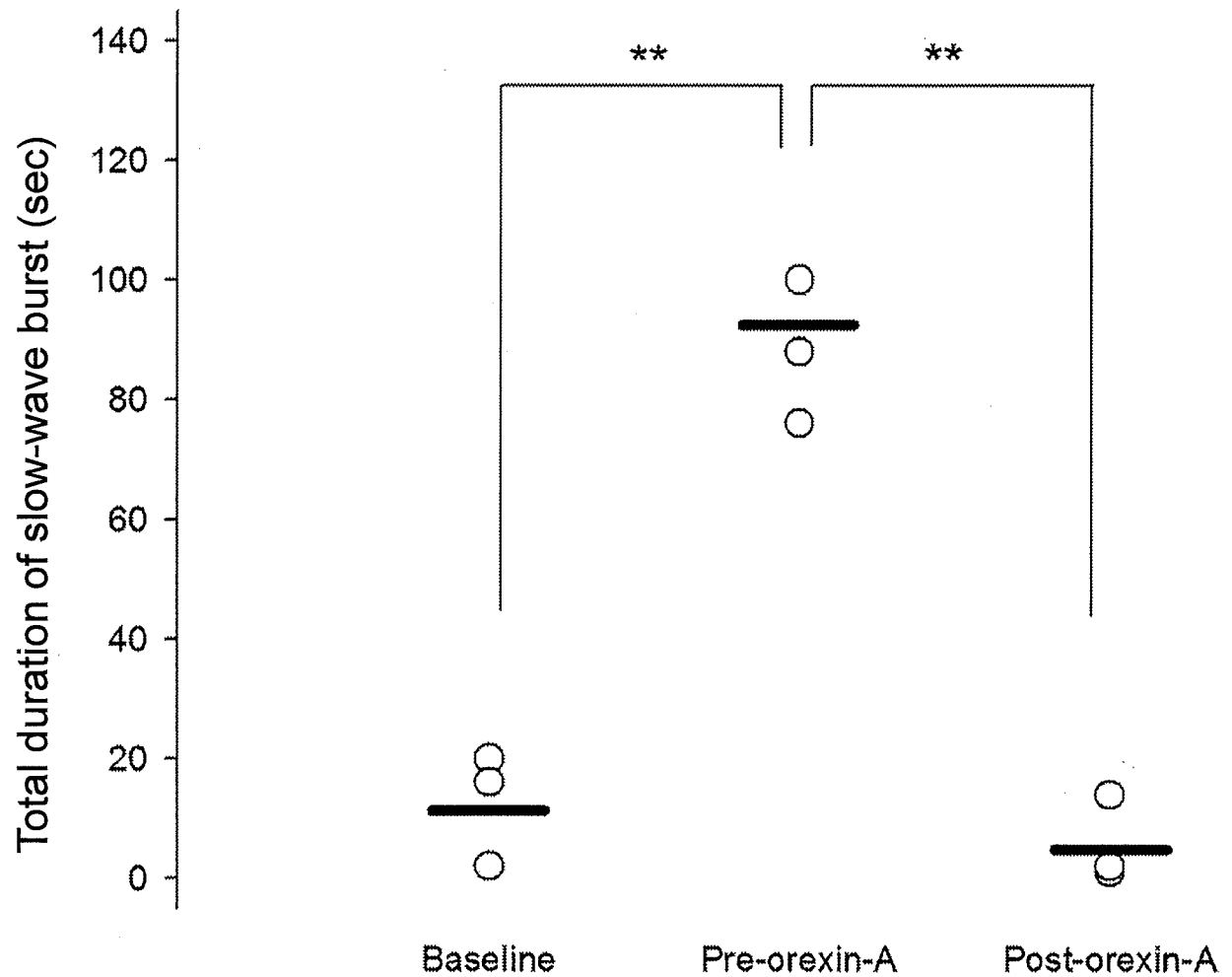
A



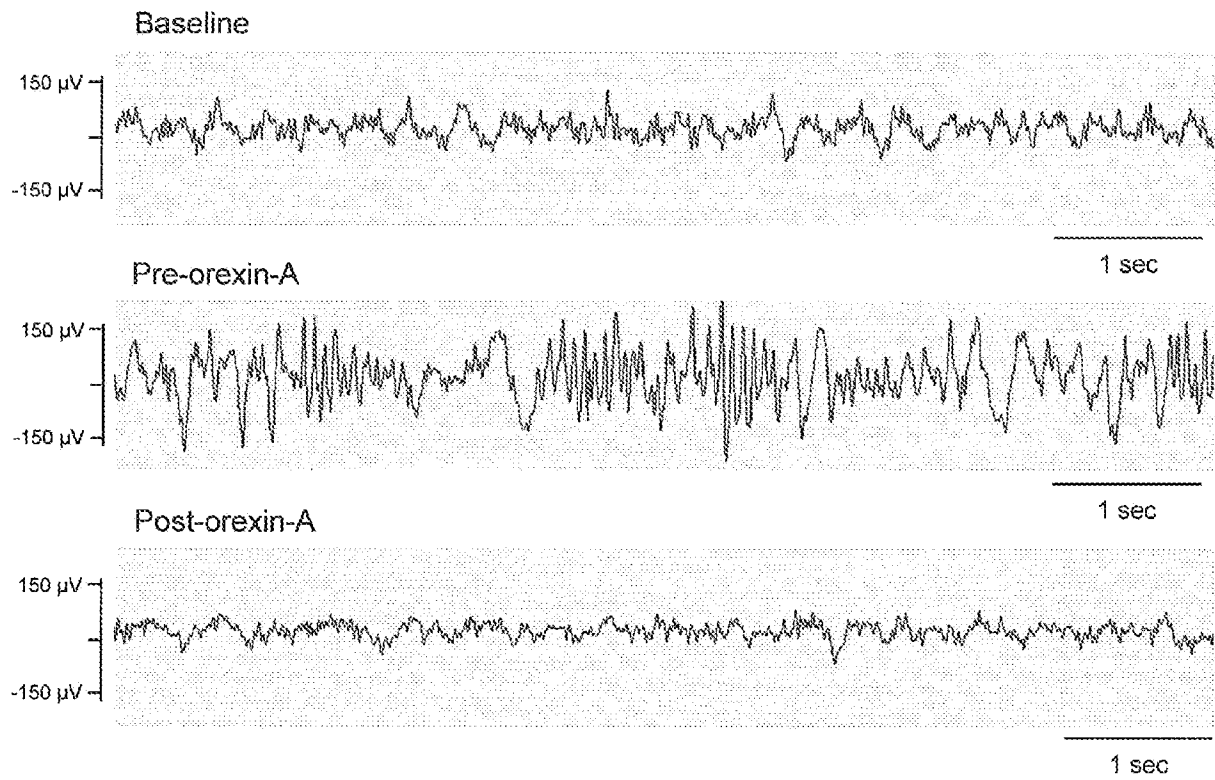
B



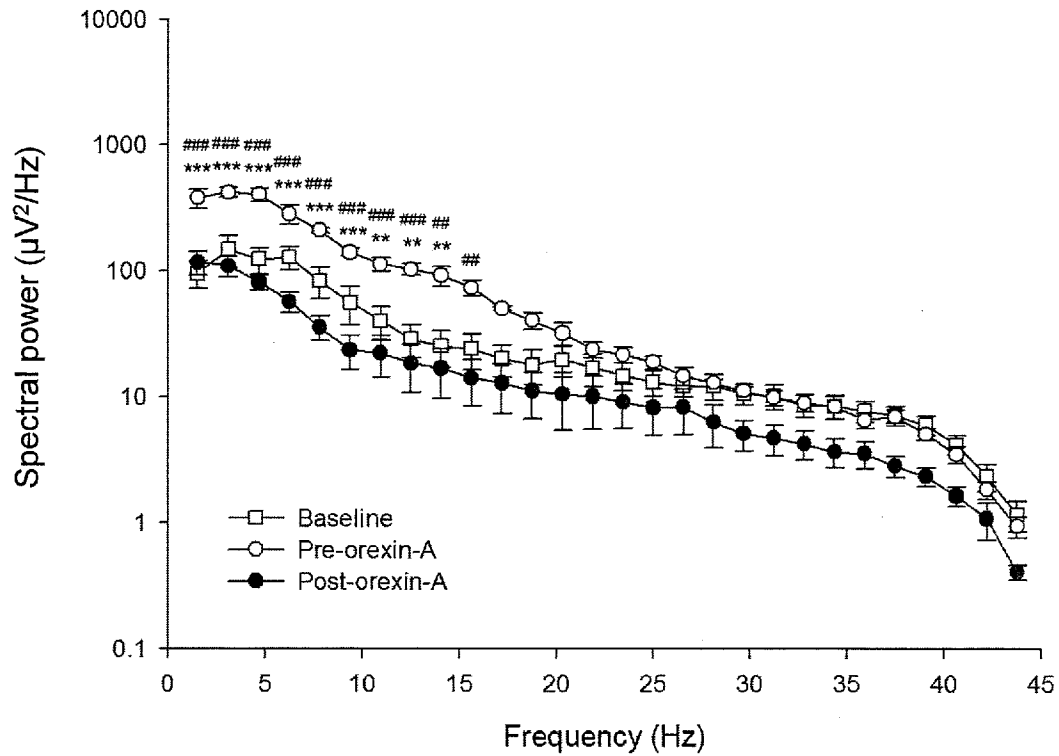
[図2]

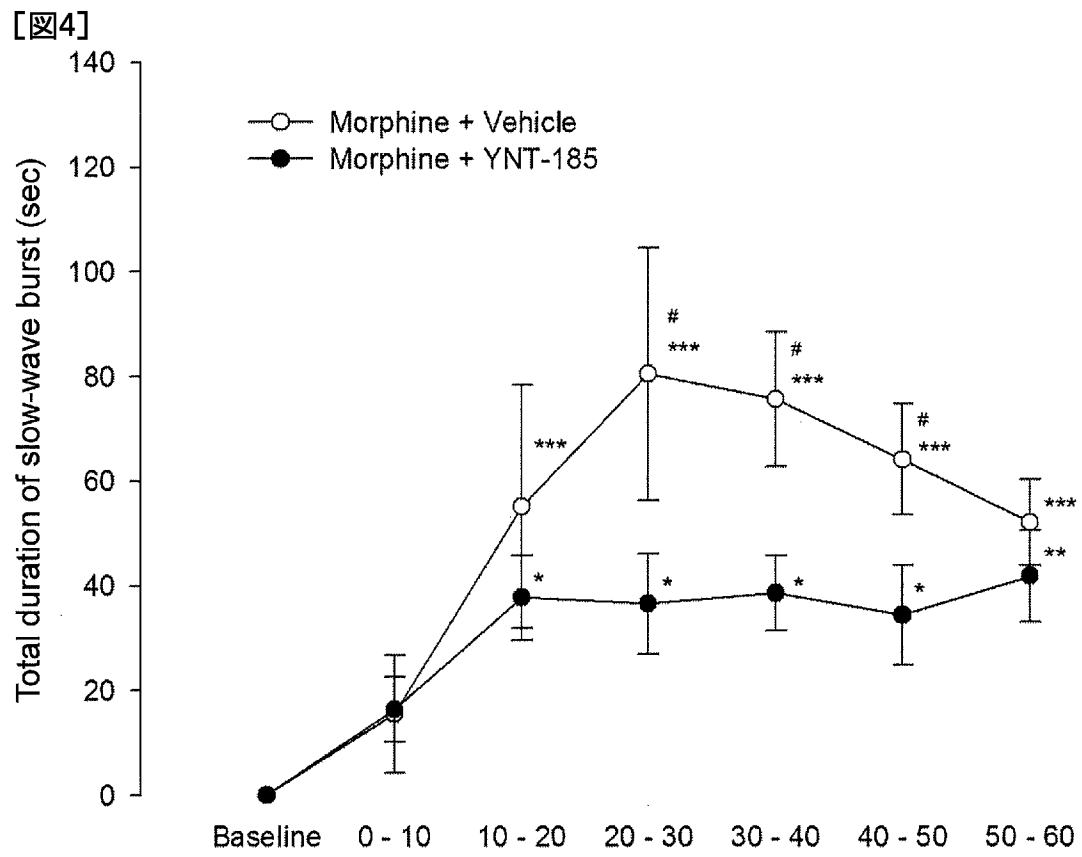


[図3A]

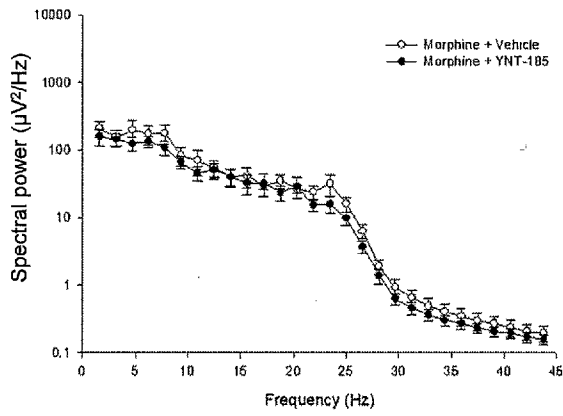
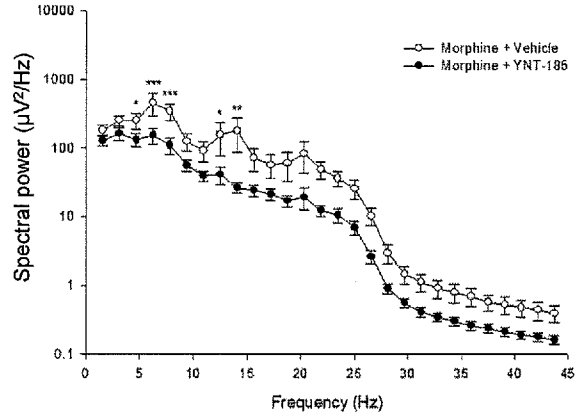
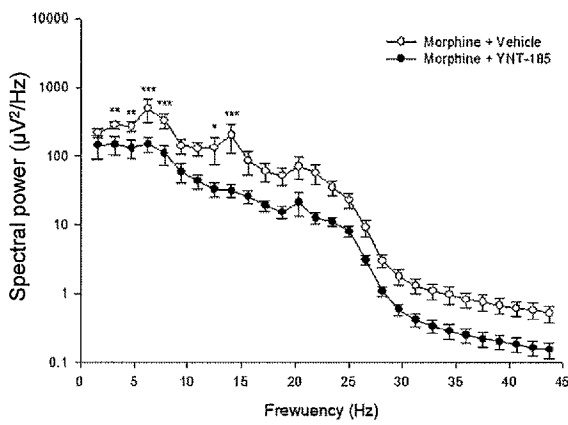
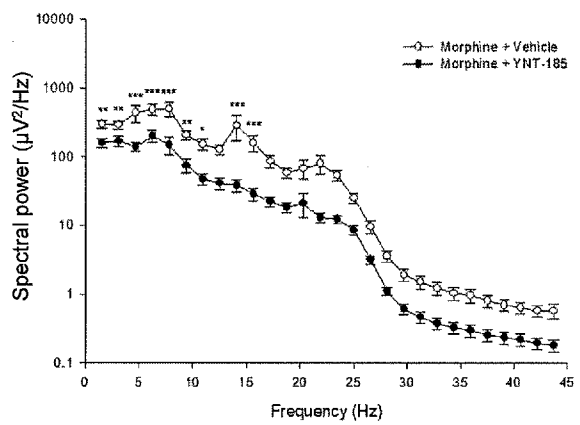
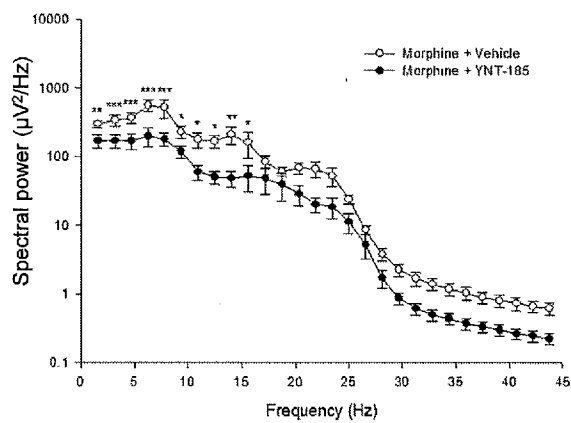
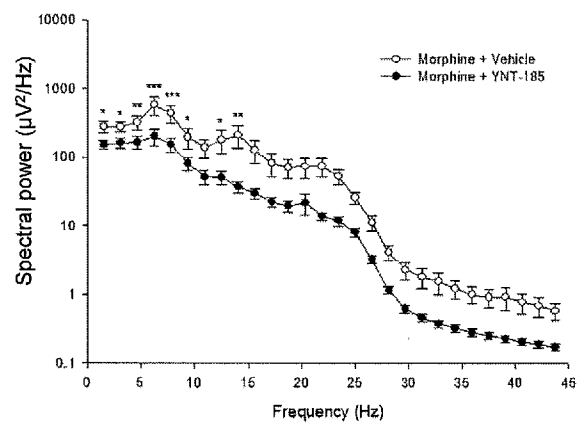
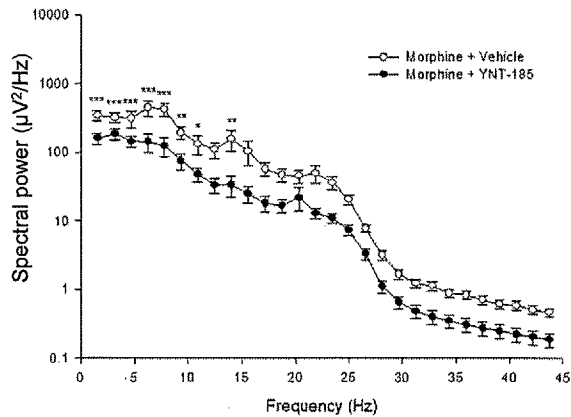


[図3B]

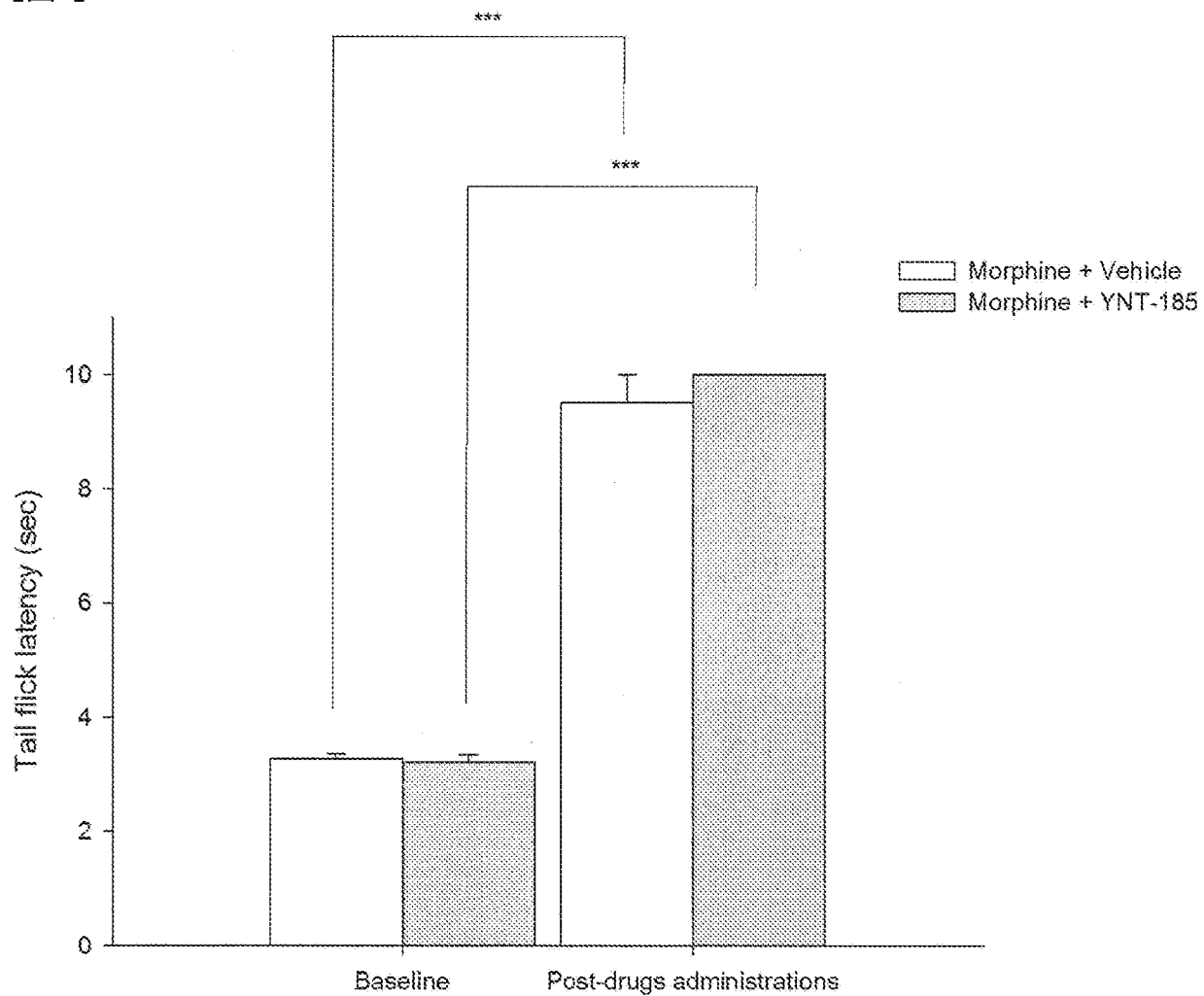




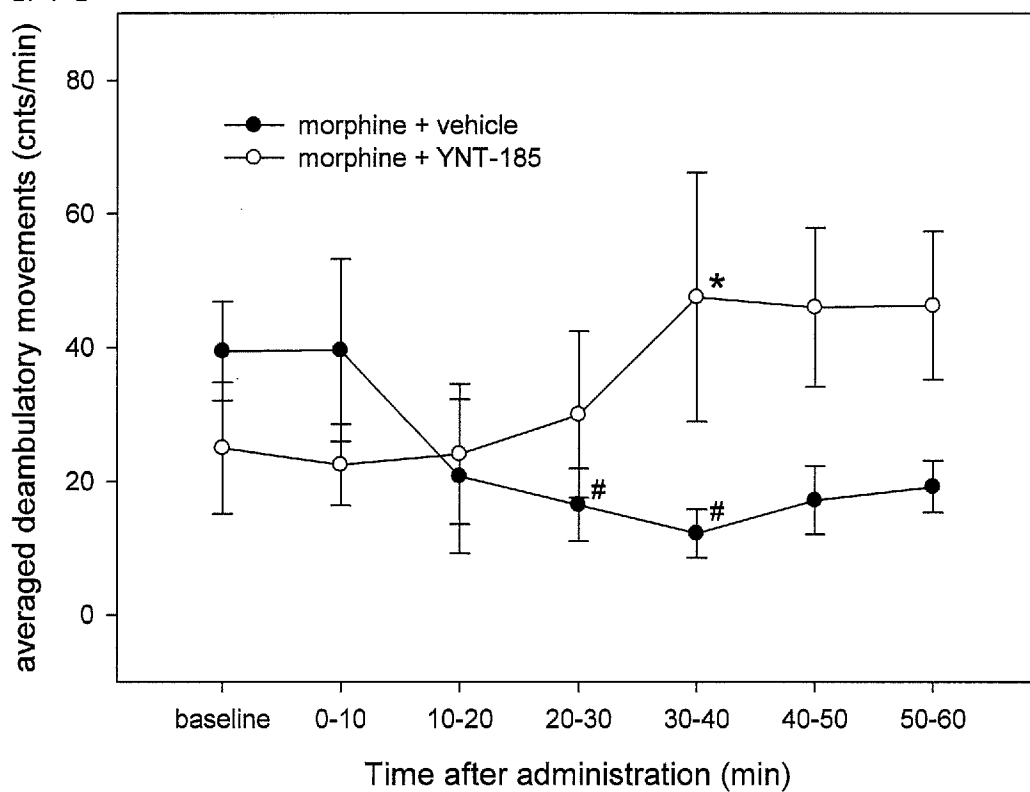
[図5]

A**B****C****D****E****F****G**

[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/044917

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. 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)

Int.Cl. A61K45/06, A61K31/137, A61K31/165, A61K31/18, A61K31/19, A61K31/195, A61K31/197, A61K31/255, A61K31/381, A61K31/4166, A61K31/485, A61K31/55, A61K31/5513, A61K31/553, A61K45/00, A61P25/04, A61P25/26, A61P43/00

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	AKANMU, M. A. and HONDA, Kazuki, "Selective stimulation of orexin receptor type 2 promotes wakefulness in freely behaving rats", Brain Research, 2005, vol. 1048, pp. 138-145, in particular, abstract	13 1-14
X Y	SAMSON, W. K. et al., "Orexin receptor subtype activation and locomotor behaviour in the rat", Acta Physiologica, 2010, vol. 198, pp. 313-324, in particular, abstract, column "materials and methods"	13 1-14

☒ 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 "&" document member of the same patent family
---	---

Date of the actual completion of the international search
21 February 2019 (21.02.2019)

Date of mailing of the international search report
05 March 2019 (05.03.2019)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/044917

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	MIEDA, Michihiro et al., "Differential Roles of Orexin Receptor-1 and -2 in the Regulation of Non-REM and REM Sleep", The Journal of Neuroscience, 2011, vol. 31, no. 17, pp. 6518-6526, in particular, abstract	13 1-14
X Y	WO 2016/199906 A1 (UNIVERSITY OF TSUKUBA) 15 December 2016, claims, examples & US 2018/0179151 A1, claims, examples & EP 3309146 A1	13 1-14
X Y	WO 2016/133160 A1 (UNIVERSITY OF TSUKUBA) 25 August 2016, claims, examples (Family: none)	13 1-14
X Y	WO 2015/088000 A1 (UNIVERSITY OF TSUKUBA) 18 June 2015, claims, examples & US 2016/0362376 A1, claims, examples & EP 3081553 A1	13 1-14
Y	片岡智美 KATAOKA, Tomomi, オピオイド疼痛治療における服薬指導 "Patient education in cancer pain management with opioids", 日本臨牀, Vol. 65(1), The Japanese Journal of Clinical Medicine, 第65巻, 株式会社日本臨牀社, 2007, pp. 42-48, in particular, page 45, right column, lines 2-18, non-official translation (vol. 65, NIPPON RINSHO)	1-14
Y	JP 2010-533717 A (COLUCID PHARMACEUTICALS, INC.) 28 October 2010, paragraph [0009] & WO 2009/011901 A2, page 3, lines 9-17 & US 2009/48229 A1 & EP 2182938 A1	1-14
Y	JP 2014-505034 A (WELLS FARGO BANK, NATIONAL ASSOCIATION) 27 February 2014, paragraph [0010] & WO 2012/079017 A1, paragraph [0010] & US 2013/0317114 A1 & EP 2648707 A1	1-14
P, X	TOYAMA, Satoshi et al., "Nonpeptide Orexin-2 Receptor Agonist Attenuates Morphine-induced Sedative Effects in Rats", Anesthesiology, May 2018, vol. 128, pp. 992-1003, entire text	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/044917

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/06(2006.01)i, A61K31/137(2006.01)i, A61K31/165(2006.01)i,
A61K31/18(2006.01)i, A61K31/19(2006.01)i, A61K31/195(2006.01)i,
A61K31/197(2006.01)i, A61K31/255(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i,
A61K31/4166(2006.01)i, A61K31/485(2006.01)i, A61K31/55(2006.01)i,
A61K31/5513(2006.01)i, A61K31/553(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i,
A61P25/04(2006.01)i, A61P25/26(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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. A61K45/06, A61K31/137, A61K31/165, A61K31/18, A61K31/19, A61K31/195, A61K31/197, A61K31/255, A61K31/381, A61K31/4166, A61K31/485, A61K31/55, A61K31/5513, A61K31/553, A61K45/00, A61P25/04, A61P25/26, 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	1971-2019年
日本国実用新案登録公報	1996-2019年
日本国登録実用新案公報	1994-2019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)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	AKANMU, M. A. and HONDA, Kazuki, Selective stimulation of orexin receptor type 2 promotes wakefulness in freely behaving rats, Brain Research, 2005, vol.1048, p.138-145、特に Abstract	13 1-14
X Y	SAMSON, W. K. et al., Orexin receptor subtype activation and locomotor behaviour in the rat, Acta Physiologica, 2010, vol.198, p.313-324、特に Abstract、” Materials and methods” 欄	13 1-14

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.02.2019

国際調査報告の発送日

05.03.2019

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)

馬場 亮人

4 U

4043

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	MIEDA, Michihiro et al., Differential Roles of Orexin Receptor-1 and -2 in the Regulation of Non-REM and REM Sleep, The Journal of Neuroscience, 2011, vol.31, no.17, p.6518-6526、特に Abstract	13 1-14
X Y	WO 2016/199906 A1 (国立大学法人筑波大学) 2016.12.15, 請求の範囲、実施例 & US 2018/0179151 A1, Claims, Examples & EP 3309146 A1	13 1-14
X Y	WO 2016/133160 A1 (国立大学法人筑波大学) 2016.08.25, 請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	13 1-14
X Y	WO 2015/088000 A1 (国立大学法人筑波大学) 2015.06.18, 請求の範囲、実施例 & US 2016/0362376 A1, Claims, Examples & EP 3081553 A1	13 1-14
Y	片岡 智美 Tomomi Kataoka, オピオイド疼痛治療における服薬指導 Patient education in cancer pain management with opioids, 日本臨床 Vol. 65 (1) The Japanese Journal of Clinical Medicine, 第65巻, 株式会社日本臨床社, 2007, p.42-48、特に第45頁右欄第2-18行	1-14
Y	JP 2010-533717 A (コルシド・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド) 2010.10.28, [0009] & WO 2009/011901 A2, 第3頁第9-17行 & US 2009/48229 A1 & EP 2182938 A1	1-14
Y	JP 2014-505034 A (ウェルズ ファーゴ バンク ナショナル アソシエーション) 2014.02.27, [0010] & WO 2012/079017 A1, [0010] & US 2013/0317114 A1 & EP 2648707 A1	1-14
P, X	TOYAMA, Satoshi et al., Nonpeptide Orexin-2 Receptor Agonist Attenuates Morphine-induced Sedative Effects in Rats, Anesthesiology, 2018.05, vol.128, p.992-1003、全文	1-14

発明の属する分野の分類

A61K45/06(2006.01)i, A61K31/137(2006.01)i, A61K31/165(2006.01)i,
A61K31/18(2006.01)i, A61K31/19(2006.01)i, A61K31/195(2006.01)i,
A61K31/197(2006.01)i, A61K31/255(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i,
A61K31/4166(2006.01)i, A61K31/485(2006.01)i, A61K31/55(2006.01)i,
A61K31/5513(2006.01)i, A61K31/553(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i,
A61P25/04(2006.01)i, A61P25/26(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i