

(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
2016 年 1 月 7 日(07.01.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/002926 A1

- (51) 国際特許分類:
C07K 7/16 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61K 38/11 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/069256
- (22) 国際出願日: 2015 年 7 月 3 日(03.07.2015)
- (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 2014-139048 2014 年 7 月 4 日(04.07.2014) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人金沢大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION KANAZAWA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒9201164 石川県金沢市角間町ヌ7番地 Ishikawa (JP). 国立大学法人北海道大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION HOKKAIDO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒0600808 北海道札幌市北区北 8 条西 5 丁目 Hokkaido (JP).
- (72) 発明者: 東田 陽博(HIGASHIDA, Haruhiro); 〒9201164 石川県金沢市角間町ヌ7番地 国立大

学法人金沢大学内 Ishikawa (JP). 周東 智(SHUTO, Satoshi); 〒0600808 北海道札幌市北区北 8 条西 5 丁目 国立大学法人北海道大学内 Hokkaido (JP). 水野 彰(MIZUNO, Akira); 〒0600808 北海道札幌市北区北 8 条西 5 丁目 国立大学法人北海道大学内 Hokkaido (JP).

(74) 代理人: 葛和 清司(KUZUWA, Kiyoshi); 〒1600023 東京都新宿区西新宿 6 丁目 2 4 番 1 号西新宿三井ビルディング 17 階 葛和国際特許事務所 Tokyo (JP).

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

[続葉有]

(54) Title: NEW OXYTOCIN DERIVATIVE, AND DRUG COMPOSITION CONTAINING SAME

(54) 発明の名称: 新規オキシトシン誘導体およびそれを含む医薬組成物

内部ゾーン内にいる時間 (PBS, OT and OT analogues)
AA
For BL6 and CD157KO mice
BB

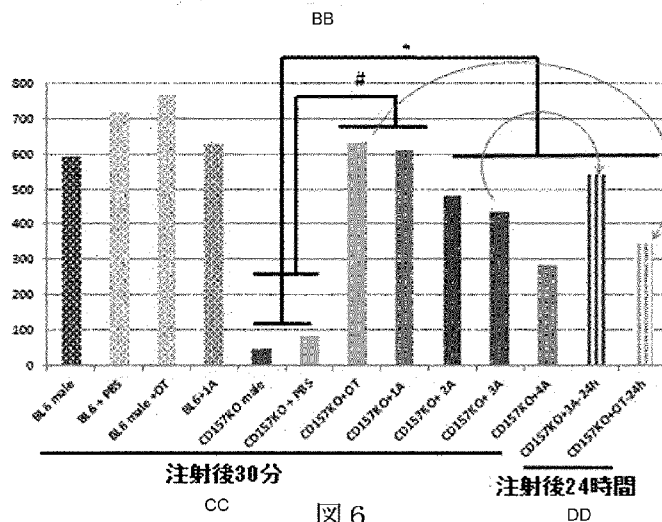


図 6

AA Duration in inner zone (PBS, OT and OT analogues)
BB For BL6 and CD157KO mice
CC 30 mins after injection
DD 24 hrs after injection

(57) Abstract: An objective of the present invention is to provide a new oxytocin derivative that has a more sustained effect in the body, and a drug composition containing said compound. The objective is met by providing: a new oxytocin derivative in which a hydrophobic group is introduced into the amino group of the cysteine at the N-terminus of oxytocin and/or into the hydroxyl group of the second tyrosine from the N-terminus of oxytocin; and a new oxytocin derivative in which a hydrophobic group is introduced into the hydroxyl group of the tyrosine of deamino-dicarba-oxytocin.

(57) 要約: 本発明は、生体内での効果の持続性を向上させた新規オキシトシン誘導体および該化合物を含む医薬組成物を提供することを目的とする。オキシトシンのN末端システインのアミノ基および/またはN末端から2番目のチロシンの水酸基に疎水性基を導入した新規オキシトシン誘導体およびデアミノノージカルバールオキシトシンのチロシンの水酸基に疎水性基を導入した新規オキシトシン誘導体を提供することにより、上記目的が達成された。

WO 2016/002926 A1



(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))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則 5.2(a))

明 細 書

発明の名称：

新規オキシトシン誘導体およびそれを含む医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、新規オキシトシン誘導体およびそれを含む医薬組成物に関し、さらに詳細には、長期間、その効果が持続し徐放作用を有する、社会性障害などの精神症状の治療に有用な新規オキシトシン誘導体および該化合物を含む医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 発達障害の一つとして自閉症が知られており、その症状は、対人関係の困難さ、コミュニケーションの困難さ、興味や関心の範囲の狭さやこだわり、変化に対する不安や抵抗があるなどが挙げられる。また成人になってからも、社会性障害から就職の困難、継続した勤務や対人忌避など、近年問題となっている引きこもり等も生じるとされている（非特許文献1）。自閉症の症状を示す範囲は、自閉症スペクトラムと言われているように、重度の知的障害を合併している人から、知的な障害がほとんどない人、知能指数が通常より高い人まで幅広く存在しており、またその発症率は、一般人口の100人に1人以上で認められるとされる。

また、自閉症は生まれながらにして自閉症であることから、現在のところ、原因が特定されていないため、有効な治療法がほとんど無い。たとえば、自閉症の症状を示すレット症候群、脆弱性X症候群、結節性硬化症などに対し、それぞれGABA作動薬、グルタミン酸状態薬、ラパマイシンなどの治療薬が挙げられるが、いずれも用途が限られている。さらに、社会性障害は、自閉症に限らず、統合失調症、うつなどの気分障害やパーキンソン病などの社会性忌避も深刻な問題で、その解決は、現在使われている抗うつ剤などは効果が少ないとされている。

[0003] オキシトシンは、元来、脳の視床下部神経細胞で作られ血中に放出され、

本来女性の生殖活動（分娩授乳）に欠かす事のできない物質（ホルモン）とされているが、脳の視床下部神経細胞で作られ脳内に放出され、社会脳領域を介して、社会性認識や固体間相互認識活動に影響を与え、愛情や信頼や絆の形成に関与し、人間活動を支える重要な基盤分子であると考えられている。

近年、オキシトシンの鼻腔単回投与によって、健常人、自閉症スペクトラム障害者ともに、目を見るや顔を認識するなどの対人関係行動の改善や促進が見られ、他者との信頼関係を築きやすくなり、オキシトシンの連続投与により自閉症スペクトラム障害の社会性障害症状の改善が見られたという報告がなされている（非特許文献2および非特許文献3）。

しかし、一般にオキシトシンを人に投与した場合、ペプチドホルモンであるがゆえに、生体内に取り込まれると直ちに分解され、血中での減少時間が早く、また脳内へ移行が乏しいといった問題を有することが知られている（非特許文献4～7）。

オキシトシンの9個のアミノ酸の1～3個を別のアミノ酸で置換したオキシトシンアミノ酸変異体が存在するところ、その多くは、効果薬としてよりもむしろ阻害作用を示す阻害薬として作用し、オキシトシン作動薬として作用しないものであった（非特許文献8および非特許文献9）。

先行技術文献

非特許文献

[0004] 非特許文献1：自閉症と言う謎に迫る、金沢大学子どものこころの発達研究センター監修，小学館新書（ISBN978-4-09-825183-4）、1-202 ページ、2013年12月発刊

非特許文献2：精神医学 JAMA Psychiatry. 2014;71(2):166-175.

非特許文献3：分子精神医学 2014年、Vol. 14, No.2, p74-80

非特許文献4：Kang YS, Park JH. Arch Pharm Res. 2000 Aug;23(4):391-5

非特許文献5：Schramme AR, Pinto CR, Davis J, Whisnant CS, Whitacre MD . Equine Vet J. 2008 Nov;40(7):658-61

非特許文献6 : De Groot AN, Vree TB, Hekster YA, Pesman GJ, Sweep FC, Van Dongen PJ, Van Roosmalen J, J Pharm Pharmacol. 1995 Jul;47(7):571-5

非特許文献7 : M. Ludwig, V. A. Tobin, M. F. Callahan, E. Papadaki, A. Becker, M. Engelmann and G. Leng, Journal of Neuroendocrinology, 2013, 25, 655-667

非特許文献8 : Sawyer WH, Haldar J, Gazis D, Seto J, Bankowski K, Lowbridge J, Turan A, Manning M. Endocrinology. 1980 Jan;106(1):81-91

非特許文献9 : Hahn DW, Demarest KT, Ericson E, Himm RE, Capetola RJ, McGuire JL. Am J Obstet Gynecol. 1987 Oct;157(4 Pt 1):977-82

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] このように自閉症に効果を有する治療薬の開発が強く望まれ、またオキシトシンについては一定の効果が示唆されているにも拘らず、これを有効成分とする医薬は現在までのところ開発されていないのが現状である。

本発明者らはオキシトシンをターゲットとして自閉症等の治療薬を鋭意研究開発する中で、かかる疾病の性格上、対象および疾患に対して、長期にその効果が有効に持続するオキシトシン誘導体の開発が強く求められるとの認識を持つに至った。

したがって、本発明の目的は、オキシトシンに関する上記問題点を解決し、生体内での効果の持続性を向上させた新規オキシトシン誘導体および該化合物を含む医薬組成物を提供することにある。

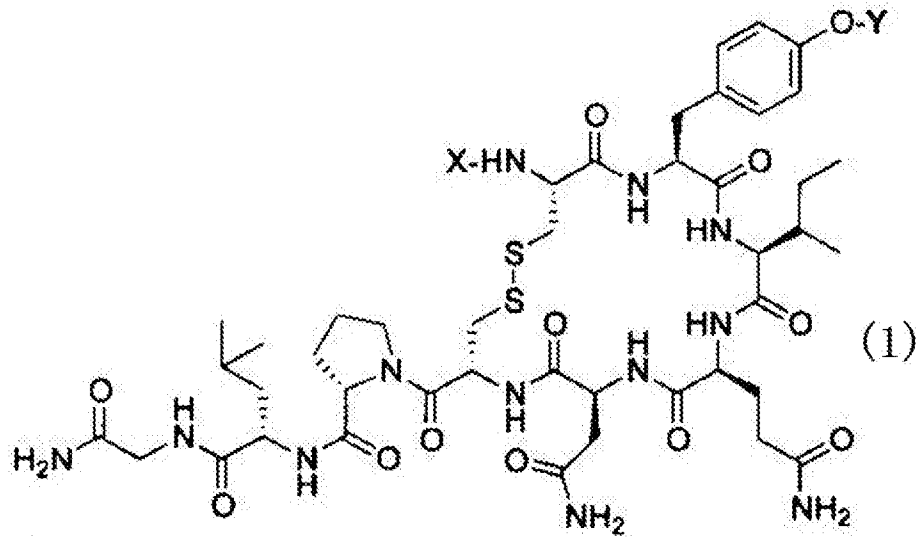
課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、オキシトシンのN末端システインのアミノ基および／またはN末端から2番目のチロシンの水酸基に疎水性基を導入した新規オキシトシン誘導体およびデアミノージカルバーオキシトシンのチロシンの水酸基に疎水性基を導入した新規オキシトシン誘導体が、オキシトシンとしての作用効果を有しながらもその

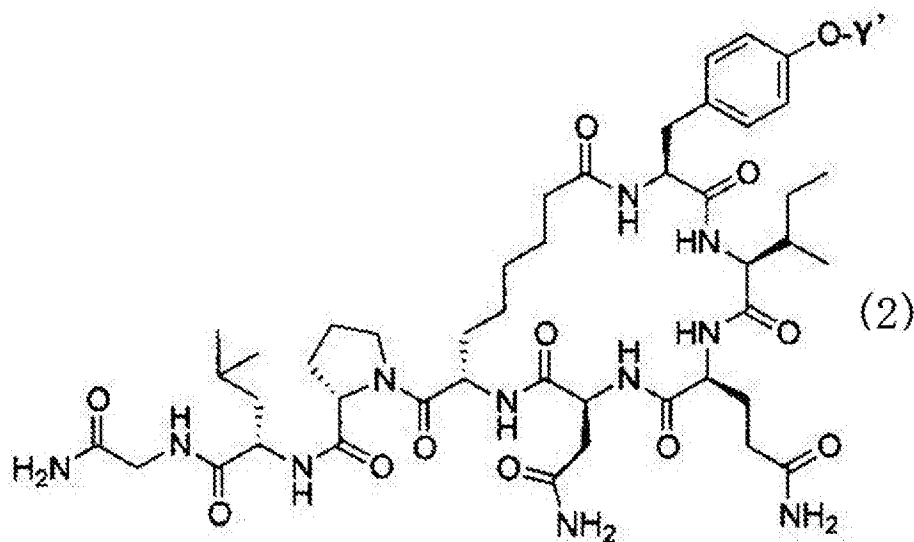
効果が長時間にわたって持続し、自閉症に対し治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0007] すなわち、本発明は、式（１）または式（２）

[化1]



[化2]



（式中、XおよびYは、互いに独立して、水素原子、 $-CO-R$ または $-CO-O-R$ で示される基であり、

Y' は、 $-CO-R$ または $-CO-O-R$ で示される基であり、

Rは、炭素数3～30の、直鎖または分枝のアルキル基、直鎖または分枝の

アルケニル基であり、該アルキル基またはアルケニル基中に存在する 1 または 2 以上の水素原子は、フェニル基で置換されてもよく、また該アルキル基またはアルケニル基中に存在する 1 個の CH_2 基または 2 個以上の隣接しない CH_2 基は 1, 4-フェニレン基で置換されていてもよく、
但し、X, Y が同時に H の場合を除く) で示される化合物、またはそれらの薬学上許容される塩に関する。

[0008] さらに、本発明は、R の炭素数が、7 ~ 24 である、前記化合物またはそれらの薬学上許容される塩に関する。

また、本発明は、R の炭素数が、11 ~ 20 である、前記化合物またはそれらの薬学上許容される塩に関する。

さらに、本発明は、前記化合物またはそれらの薬学上許容される塩を含む、医薬組成物に関する。

また、本発明は、神経発達障害または精神疾患を処置するための、前記医薬組成物に関する。

さらに、本発明は、神経発達障害または精神疾患が、アスペルガー症候群、高機能自閉症、カナー症候群、自閉症、統合失調症およびパーキンソン病に伴う精神疾患からなる群から選択される前記医薬組成物に関する。

発明の効果

[0009] 本発明の新規オキシトシン誘導体によれば、従来のオキシトシンとしての作用効果を有しながらも、その効果が長期間に亘って持続することができ、社会性障害症状の改善または緩和が見られた。したがって、本願発明の化合物は、オキシトシンが有効に作用する対象に対して、とくに、神経発達障害または精神疾患の処置、さらには、自閉症と関連する、自閉症スペクトラム障害の治療および／またはその予防に有用な医薬組成物として用いることができる。本発明のオキシトシン誘導体は、効果を持続することができることから、その投与量および投与回数を従来より減らすことが期待できる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1] オープンフィールドテストの流れを説明したものである。試験対象に、

試験物質を注射し、30分間、ホームゲージで待たせ後、10分間、新しい場所に移動し慣れさせる。その後、新しい場所の中央に、試験対象と同じ性別の新個体を配置し、その後20分間、試験個体の動向を観察する。

[図2]オープンフィールドテストに用いたケージを説明した図である。内部ゾーンの中心に試験対象と同じ性別の新個体を配置し、試験対象を外部ゾーンに入れて、試験対象の行動を観察する。

[図3]オープンフィールドテストに供した試験対象（マウス）の足跡をANY-mazeで追跡し、これを表したものである。上からそれぞれ、BL6は野生型の対照マウスの足跡、BL6+PBSは野生型マウスに生理食塩水（PBS）を投与し、30分経過後にオープンフィールドテストを行ったマウスの足跡、BL6+OTは、野生型マウスにオキシトシンを投与し、30分経過後にオープンフィールドテストを行ったマウスの足跡、BL6+1A analogueは、野生型マウスに新規のオキシトシン誘導体を投与し、30分経過後にオープンフィールドテストを行ったマウスの足跡を表している。

[図4]オープンフィールドテストに供した試験対象（マウス）の足跡をANY-mazeで追跡し、これを表したものである。上からそれぞれ、CD157KOマウスの足跡、CD157KOマウスに本発明のオキシトシン誘導体1A analogue、2A analogue、3A analogueおよび4A analogueを投与し、30分経過後にオープンフィールドテストを行ったマウスの足跡を表している。

[0011] [図5]オープンフィールドテストに供した試験対象（マウス）の足跡をANY-mazeで追跡し、これを表したものである。CD157KOマウスにオキシトシンを投与し、24時間経過後にオープンフィールドテストを行ったマウスの足跡およびCD157KOマウスに本発明のオキシトシン誘導体3A analogueを投与し、24時間経過後にオープンフィールドテストを行ったマウスの足跡を表している。

[図6]試験対象（BL6：野生型の対照マウス、BL6+PBS：野生型マウスに生理食塩水（PBS）を投与し、30分経過したマウス、BL6+OT：野生型マウスにオキシトシンを投与し、30分経過したマウス、BL6+

1 A : 野生型マウスにオキシトシン誘導体 1 A analogueを投与し、30分経過したマウス、CD157KOマウス、CD157KO+PBS : CD157KOマウスに生理食塩水 (PBS) を投与し、30分経過したマウス、CD157KO+OT : CD157KOマウスにオキシトシンを投与し、30分経過したマウス、CD157KO+1A : CD157KOマウスにオキシトシン誘導体 1 A analogueを投与し、30分経過したマウス、CD157KO+2A : CD157KOマウスにオキシトシン誘導体 2 A analogueを投与し、30分経過したマウス、CD157KO+3A : CD157KOマウスにオキシトシン誘導体 3 A analogueを投与し、30分経過したマウス、CD157KO+4A : CD157KOマウスにオキシトシン誘導体 4 A analogueを投与し、30分経過したマウス、CD157KO+3A-24h : CD157KOマウスにオキシトシン誘導体 3 A analogueを投与し、24時間経過したマウス、およびCD157KO+OT-24h : CD157KOマウスにオキシトシンを投与し、24時間経過したマウス) の内部ゾーンにいる時間を棒グラフに示したものである。縦軸には、試験対象が内部ゾーンにいる時間を示し、横軸は、試験対象を示している。

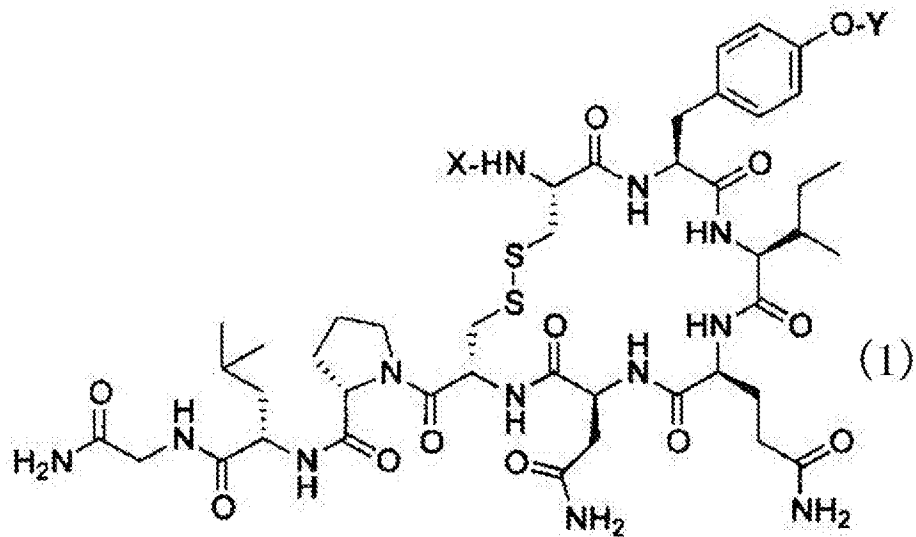
発明を実施するための形態

[0012] 以下本発明について詳細に説明する。

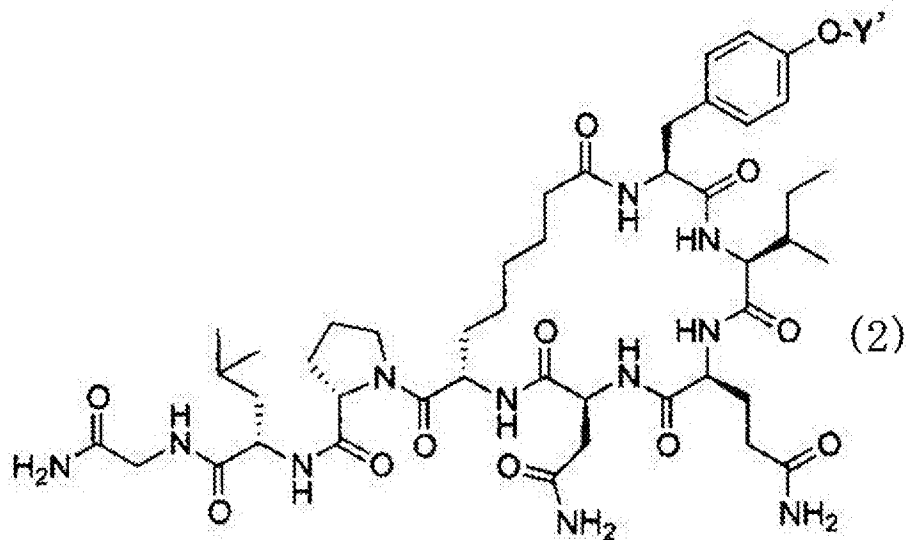
[0013] (1) 本発明のオキシトシン誘導体

本発明のオキシトシン誘導体は、式 (1) または式 (2)

[化3]



[化4]



(式中、XおよびYは、互いに独立して、水素原子、 $-CO-R$ または $-CO-OR$ で示される基であり、

Y' は、 $-CO-R$ または $-CO-OR$ で示される基であり、

Rは、炭素数3～30の、直鎖または分枝のアルキル基、直鎖または分枝のアルケニル基であり、該アルキル基またはアルケニル基中に存在する1または2以上の水素原子は、フェニル基で置換されてもよく、また該アルキル基またはアルケニル基中に存在する1個の CH_2 基または2個以上の隣接しない

C H₂基は1,4-フェニレン基で置換されていてもよく、
但し、X, Yが同時にHの場合を除く)で表される、オキシトシンのN末端
システインのアミノ基および/またはN末端から2番目のチロシンの水酸基
に疎水性基を導入した化合物、およびデアミノージカルバーオキシトシンの
N末端から2番目のチロシンの水酸基に疎水性基を導入した化合物である。

[0014] 疎水性基は、-CO-R、-CO-ORで表され、Rは炭素数3~30の
直鎖または分枝のアルキル基、直鎖または分枝のアルケニル基であり、天然
由来、工業製品由来であってもかまわない。Rの炭素数は、7~24が好ま
しく、11~20がより好ましい。

また、-CO-R、-CO-ORにおいて、該アルキル基またはアルケニ
ル基中に存在する1または2以上の水素原子は、フェニル基で置換されても
よく、また該アルキル基またはアルケニル基中に存在する1個のC H₂基また
は2個以上の隣接しないC H₂基は1,4-フェニレン基で置換されていても
よい。

[0015] 基-CO-Rにおいて、Rが、天然脂肪酸由来の直鎖または分枝アルキル
基である場合、脂肪酸としては、たとえば、ブタン酸、ペンタン酸、ヘキサ
ン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ノナン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラ
デカン酸、ペンタデカン酸、ヘキサデカン酸、ヘプタデカン酸、オクタデカ
ン酸、エイコサン酸、ドコサン酸、テトラコサン酸、ヘキサコサン酸、オク
タコサン酸、トリアコンタン酸、イノステアリン酸、ラノリン脂肪酸等を挙
げることができる。

[0016] Rが、天然脂肪酸由来の直鎖または分枝のアルケニル基である場合、脂肪
酸としては、たとえば、9-ヘキサデセン酸、cis-9-オクタデセン酸、1
1-オクタデセン酸、cis,cis-9,12-オクタデカジエン酸、9,12,15-オク
タデカントリエン酸、6,9,12-オクタデカトリエン酸、9,11,13-オクタデカ
トリエン酸、8,11-エイコサジエン酸、5,8,11-エイコサトリエン酸、5,8,1
1-エイコサテトラエン酸、cis-15-テトラコサン酸等を挙げることができる
。

[0017] 基 $-CO-OR$ において、 R が、天然脂肪酸由来の直鎖または分枝アルキル基である場合、アルコール ($-OR$) としては、たとえば、ブタン酸、ペンタン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ノナン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸、ペンタデカン酸、ヘキサデカン酸、ヘプタデカン酸、オクタデカン酸、エイコサン酸、ドコサン酸、テトラコサン酸、ヘキサコサン酸、オクタコサン酸、トリアコンタン酸、イノステアリン酸、ラノリン脂肪酸等を還元したアルコールを挙げることができる。

[0018] R が、天然脂肪酸由来の直鎖または分枝のアルケニル基である場合、アルコール ($-OR$) としては、たとえば、9-ヘキサデセン酸、*cis*-9-オクタデセン酸、11-オクタデセン酸、*cis,cis*-9,12-オクタデカジエン酸、9,12,15-オクタデカントリエン酸、6,9,12-オクタデカトリエン酸、9,11,13-オクタデカトリエン酸、8,11-エイコサジエン酸、5,8,11-エイコサトリエン酸、5,8,11-エイコサテトラエン酸、*cis*-15-テトラコサン酸等を還元したアルコールを挙げることができる。

また基 $-CO-R$ 、 $-CO-OR$ は、一般的にペプチドのアミノ基、水酸基の保護基として利用される、例えば、*Boc* 基、*Z* 基等であってもかまわない。

[0019] 本発明の「オキシトシン誘導体」とは上記式 (1) で表されるオキシトシン誘導体および式 (2) で表されるデアミノージカルバーオキシトシン誘導体の両方を含み、別段の記載がない限り、「その薬学的に許容可能な塩」も含むことを意図している。

[0020] 本発明の新規オキシトシン誘導体の合成には、任意の公知の合成方法を単独で、または組み合わせて用いることができる。当業者であれば本発明の化合物に最適の合成方法を適宜選択し、必要な条件を適宜求めることが可能であると理解される。例えば、アミノ基、水酸基に疎水基を導入する際に利用される、酸無水物、酸塩化物、混合酸無水物、脱水縮合剤を使用する方法を挙げることができる。

下記例において、本発明に包含される具体的化合物の一部の合成例を示し

ているが、代替可能な別の合成方法を用いてもよいことは、当業者には当然に理解されるものである。

[0021] (2) 本発明のオキシトシン誘導体を含む医薬組成物

本発明のオキシトシン誘導体は、上述のとおり、社会性障害の改善、とくに神経発達障害または精神疾患の症状の改善に有効な化合物であるため、医薬組成物の成分として好適である。したがって有効量の本発明のオキシトシン誘導体を含む医薬組成物も本発明に含まれる。本発明の医薬組成物は、神経発達障害または精神疾患、とくにアスペルガー症候群、高機能自閉症、カナー症候群、自閉症、統合失調症およびパーキンソン病に伴う精神疾患を処置するために好適に用いることができる。

[0022] 本発明において「有効量」とは、組成物の用途を達成するため、すなわち組成物が有効に機能するために必要な有効成分の量を意味し、該有効成分の使用による利益を超える悪影響が生じない量が好ましい。かかる量は組成物の用途、使用方法、有効成分として用いられる化合物の種類、および使用対象の条件などにより変化するが、例えば培養細胞などを用いた *in vitro* 試験や、マウス、ラットなどのモデル動物における試験など、当業者によく知られた試験法により適宜決定することができる。

[0023] 本発明の医薬組成物は、有効成分として少なくとも一種の本発明の化合物を含むものであるが、薬理効果に悪影響がなく、また使用による利益を超える悪影響が生じない限り、他の化合物、例えばオキシトシンやオキシトシン類似体、抗てんかん薬、他の精神安定剤などと併用してもよい。また、例えば医薬として許容されるキャリアー、界面活性剤などの、本発明のオキシトシン誘導体の神経発達障害または精神疾患の症状の改善およびその緩和させるのに効果的に達成するための成分や、賦形剤など、他の任意の成分を含んでもよい。これらの他の成分は当該技術分野において周知であり、当業者はその目的や使用方法に応じて、これらの成分を適宜選択することが可能である。

[0024] また、本発明のオキシトシン誘導体を有効成分とする医薬組成物の剤形と

しては、特に限定はないが、投与の形態としては、注射、点鼻薬、ネフライザー、噴霧スプレー、錠剤、ドライシロップ剤、舌下錠、経皮パッチなどが挙げられる。いずれも、慣用の製剤技術（例えば、第14改正日本薬局方に規定する方法等）によって製造することができ、投与剤型は、患者の症状、年齢、治療の目的に応じて、適宜選択することができる。当業者であれば適宜好適な剤形を選択することができる。

本発明の医薬組成物の投与方法としては、本発明の化合物は、経口的または非経口的に投与することができる。

[0025] 製剤中の本発明のオキシトシン誘導体の投与量はそれを必要とする対象に関する種々の条件、例えば、症状の重篤度、対象の一般健康状態、年齢、体重、対象の性別、食事、投与の時期および頻度、併用している医薬、治療への反応性、剤形、および治療に対するコンプライアンスなどを考慮して決定され得る。本発明のオキシトシン誘導体は、上述のとおり、効果を持続することができることから、その投与量および投与回数を従来より減らすことが期待できる。

具体的な用量としては、成人の1日投与量は、たとえば、0.01～10 mg、好ましくは、0.05～5 mg、さらに好ましくは、0.1 mg～2 mgを1日に1回～複数回投与するが、1日1回投与が好ましい。

[0026] (4) 神経発達障害または精神疾患の処置、予防および／または治療方法

本発明はまた、対象における神経発達障害または精神疾患の症状を緩和させる処置、すなわちこれら疾患の予防および／または治療する方法であって、1種または2種以上の本発明のオキシトシン誘導体の有効量を、それを必要とする対象に投与する工程を含む方法にも関する。

本発明における「対象」は、本発明のオキシトシン誘導体が有効に作用する生物個体であれはいかなる生物個体であってもよいが、好ましくは、神経発達障害または精神疾患に罹患し得る生物個体、さらに好ましくはヒトおよび非ヒト哺乳動物（例えば、マウス、ラット、モルモット、ハムスターなどの齧歯類、チンパンジーなどの霊長類、ウシ、ヤギ、ヒツジなどの偶蹄目、

ウマなどの奇蹄目、ウサギ、イヌ、ネコなど)の個体であり、より好ましくはヒトの個体である。

[0027] 本明細書中で言及する全ての特許、出願および他の出版物は、その全体を参照により本明細書に援用する。

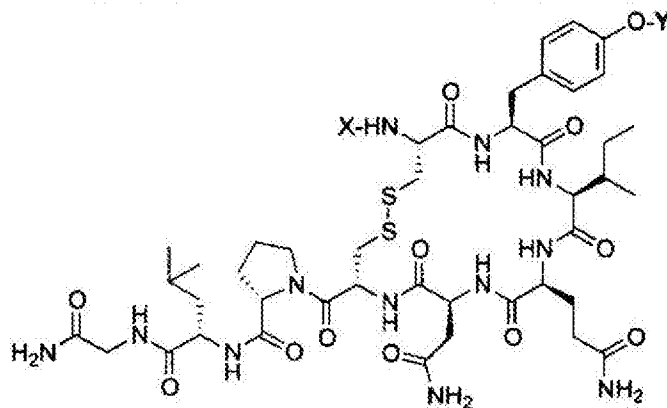
以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。

実施例

[0028] (合成例 1)

下記式で表されるオキシトシン誘導体を合成した。

[化5]



オキシトシン (OT): X = H, Y = H

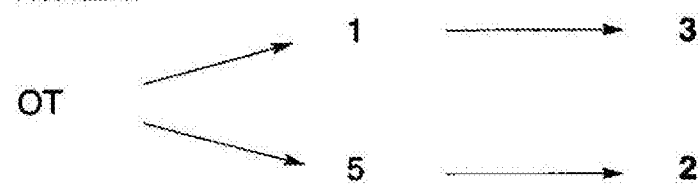
1: X = パルミトイル[CO(CH₂)₁₄CH₃], Y = H

2: X = H, Y = パルミトイル[CO(CH₂)₁₄CH₃]

3: X = パルミトイル[CO(CH₂)₁₄CH₃], Y = パルミトイル[CO(CH₂)₁₄CH₃]

5: X = Boc, Y = H

合成経路



[0029] 例 1 N-パルミトイル-オキシトシン (1) の合成

DMF (0.80 mL) 中の酢酸オキシトシン (42 mg, 39 μmol) およびトリエチルアミン (17 μL , 0.12 mmol) 溶液に CH_2Cl_2 (0.80 mL) 中の無水パルミチン酸 (25 mg, 51 μmol) を添加し、反応混合物を3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去後、残留物を Et_2O で洗浄し、ろ過、乾燥し、白色粉末としての1 (46 mg, 37 μmol , 95%) が得られた。:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (1 H, s), 8.66 (1 H, br), 8.27–8.06 (4 H, m), 7.98–7.90 (2 H, m), 7.62 (1 H, br), 7.36 (1 H, s), 7.30 (1 H, s), 7.12–7.05 (4 H, m), 6.90 (1 H, s), 6.81 (1 H, s), 6.62 (2 H, d), 4.96 (1 H, br), 4.69 (1 H, m), 4.56 (1 H, m), 4.39 (1 H, m), 4.32 (1 H, m), 4.17 (1 H, m), 3.96 (1 H, br), 3.88 (1 H, br), 3.68–3.50 (4 H, m), 3.28 (1 H, m), 3.19–3.10 (2 H, m), 3.03–2.93 (2 H, m), 2.78–2.52 (4 H, m), 2.18–1.71 (10 H, m), 1.71–1.35 (6 H, m), 1.31–1.12 (25 H, m), 0.94–0.78 (15 H, m); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{59}\text{H}_{96}\text{N}_{12}\text{O}_{13} \text{S}_2\text{Na}$: 1267.6553 [(M+Na)⁺], found: 1276.6536.

[0030] 例 2. N-パルミトイル-Tyr (O-パルミトイル)-オキシトシン (3) の合成

DMF (0.80 mL) 中のN-パルミトイル-オキシトシン (1) (23 mg, 18 μmol)、トリエチルアミン (7.7 μL , 55 μmol) およびジメチルアミノピリジン (1.8 mg, 15 μmol) を CH_2Cl_2 (0.80 mL) 中の塩化パルミトイル (8.4 μL , 28 μmol) に添加し、反応混合物を一晩攪拌した。MeOHの添加により、反応を終了し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を Et_2O で洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (COOH担持シリカゲル, AcOEt 中の50~100% EtOH) によって精製し、白色粉末の3 (22 mg, 15 μmol , 83%) が得られた。:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (1 H, br), 8.31–8.22 (3 H, m), 8.12 (

1 H, d), 7.97–7.90 (2 H, m), 7.49 (1 H, br), 7.41–7.27 (4 H, m), 7.10 (1 H, s), 7.06 (1 H, s), 6.95 (2 H, d), 6.88 (1 H, s), 6.81 (1 H, s), 5.05 (1 H, br), 4.76–4.62 (2 H, m), 4.40 (1 H, m), 4.32 (1 H, m), 4.16 (1 H, m), 3.97 (1 H, br), 3.86 (1 H, br), 3.68–3.48 (4 H, m), 3.24 (1 H, m), 3.06–2.78 (4 H, m), 2.70–2.50 (4 H, m), 2.31 (2 H, s), 2.16–1.70 (10 H, m), 1.70–1.04 (57 H, m), 0.98–0.72 (18 H, m); HRMS (ESI) calcd for $C_{75}H_{126}N_{12}O_{14}S_2Na$: 1505.8850 $[(M+Na)^+]$, found: 1505.8807.

[0031] 例3. N-Boc-Tyr (O-パルミトイル) -オキシトシン (5)

DMF (2.0 mL) 中の酢酸オキシトシン (20 mg, 19 μmol) およびトリエチルアミン (9.0 μL , 65 μmol) にDMF (0.10 mL) 中の Boc_2O (6.0 μL , 26 μmol) を添加し、反応混合物を4時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去後、残留物を Et_2O で洗浄し、ろ過、および乾燥し、粗Boc-オキシトシンが得られ、さらに精製することなく、次の反応に用いられた。DMF (0.70 mL) 中の粗Boc-オキシトシン (16 mg, 14 μmol)、トリエチルアミン (6.0 μL , 43 μmol) およびジメチルアミノピリジン (1.8 mg, 15 μmol) を CH_2Cl_2 (0.70 mL) 中の塩化パルミトイル (8.8 μL , 29 μmol) に添加し、反応混合物を一晩攪拌した。 MeOH の添加により、反応を終了し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を Et_2O で洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (COOH担持シリカゲル, AcOEt 中の50~100% EtOH) によって精製し、白色粉末5 (18 mg, 13 μmol , 93%) が得られた。:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (1 H, br), 8.36–8.26 (2 H, m), 8.07–7.94 (3 H, m), 7.71 (1 H, br), 7.39–7.26 (4 H, m), 7.13–7.01 (3 H, m), 6.97 (2 H, d), 6.89 (1 H, s), 6.82 (1 H, s), 4.84 (1 H, br), 4.60 (1 H, br), 4.40 (1 H, m), 4.32–4.23 (2 H, m), 4.18 (1 H, m), 4.00–3.89 (2 H, m), 3.68–3.40 (4 H, m), 3.25 (1 H, m), 3.09–2.75 (4 H, m), 2.65–2.45 (4 H, m), 2.17–2.07 (2 H, m), 2.01–1.70 (8 H, m), 1.69–1.42 (6

H, m), 1.41-1.08 (34 H, m), 0.93-0.76 (15 H, m);

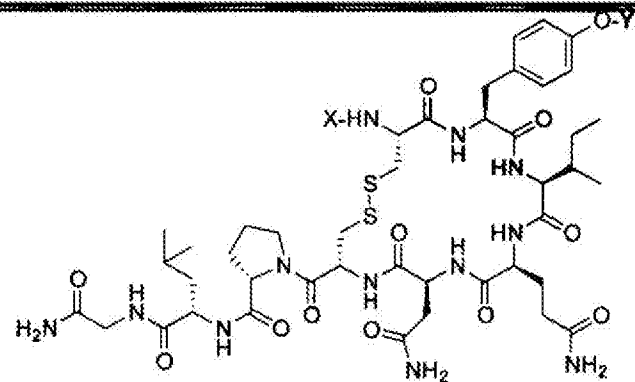
[0032] 例4. H-Tyr (O-パルミトイル) -オキシトシントリフルオロ酢酸塩 (2)

Boc-Tyr (O-パルミトイル) -オキシトシン (5) (18 mg, 13 μ mol) を TFA/CH₂Cl₂/アニソール (0.80 mL/0.10 mL/0.10 mL) の混合溶媒中に溶解し、溶液を2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去後、残留物を Et₂O で洗浄し、ろ過、乾燥し、白色粉末としての2 (15 mg, 11 μ mol, 85%) が得られた。:

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61-8.48 (2 H, m), 8.37 (1 H, br), 8.29 (1 H, br), 8.06 (1 H, d), 7.91 (1 H, m), 7.74 (1 H, br), 7.44-7.29 (4 H, m), 7.12 (2 H, br), 7.04 (2 H, d), 6.97 (1 H, s), 6.85 (1 H, s), 4.79-4.67 (2 H, m), 4.47 (1 H, m), 4.31 (1 H, m), 4.17 (1 H, m), 4.00-3.91 (2 H, m), 3.85 (1 H, m), 3.69-3.40 (4 H, m), 3.29 (1 H, m), 3.18 (1 H, m), 3.10-2.97 (2 H, m), 2.87 (1 H, m), 2.68-2.50 (4 H, m), 2.18-1.72 (10 H, m), 1.69-1.41 (6 H, m), 1.39-1.09 (25 H, m), 0.98-0.76 (15 H, m); HRMS (ESI) calcd for C₅₉H₉₇N₁₂O₁₃S₂Na: 1245.6734 [(M+Na)⁺], found: 1245.6714.

[0033] 同様にして以下のオキシトシン誘導体を合成した。

[化6]

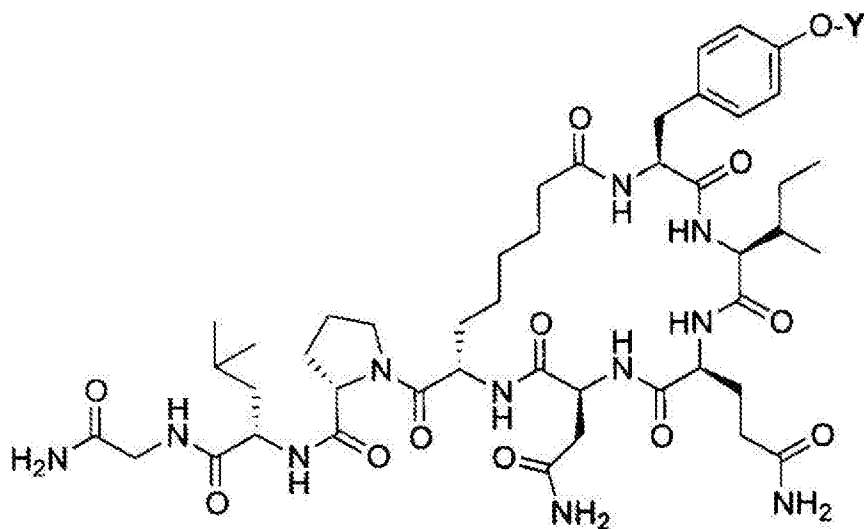


化合物番号	X	Y	ESI-MS (M+Na, m/e)
6	a	H	1156
7	H	a	1156
8	a	a	1283
9	b	H	1296
10	H	b	1296
11	b	b	1563
12	c	H	1294
13	H	c	1294
14	c	c	1559
15	d	H	1162
16	H	d	1162
17	d	d	1295

a: オクタノイル[CO(CH₂)₆CH₃]b: ステアロイル[CO(CH₂)₁₆CH₃]c: オレオイル[CO(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃]d: フェニルプロパノイル[CO(CH₂)₂C₆H₅]

[0034] 下記式で表される、デアミノージカルバーオキシトシン誘導体を合成した。

[化7]



デアミノジカルバーオキシトシン (DAOT) : Y = H

4: Y = パルミトイル [$\text{CO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$]

[0035] 例5. Tyr (O-パルミトイル) -デアミノジカルバーオキシトシン (4) :

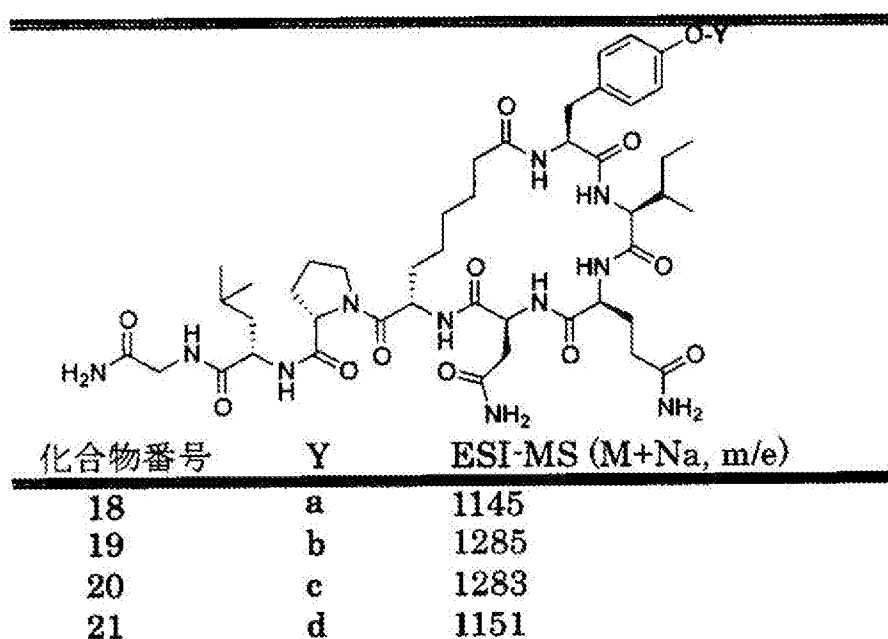
DMF (0.30 mL) 中のデアミノジカルバーオキシトシン (5.4 mg, 5.7 μmol)、トリエチルアミン (2.4 μL , 17 μmol) およびジメチルアミノピリジン (0.6 mg, 5 μmol) に CH_2Cl_2 (0.30 mL) 中の塩化パルミトイル (2.6 μL , 8.6 μmol) を添加し、反応混合物を一晩攪拌した。MeOHの添加により、反応を終了し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を Et_2O で洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (COOH担持シリカゲル, AcOEt 中の50~100% EtOH) によって精製し、白色粉末の表題化合物 (6.0 mg, 5.0 μmol , 88%) が得られた。:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (1 H, br), 8.25 (1 H, br), 8.16 (1 H, br), 8.07-7.96 (2 H, m), 7.42-7.19 (6 H, m), 7.12 (1 H, s), 7.07 (1 H, s), 7.00 (2 H, d), 6.89 (1 H, s), 6.84 (1 H, s), 4.45 (1 H, m), 4.

3.9-4.12 (5 H, m), 3.92 (1 H, m), 3.69-3.42 (4 H, m), 3.26 (1 H, m), 3.13-3.01 (2 H, m), 2.80 (1 H, m), 2.68-2.50 (3 H, m), 2.21-1.72 (10 H, m), 1.71-1.05 (39 H, m), 0.96-0.78 (15 H, m); HRMS (ESI) calcd for $C_{61}H_{99}N_{11}O_{13}Na$: 12116.7316 [(M+Na)⁺], found: 1216.7298; HRMS (ESI) calcd for $C_{61}H_{99}N_{11}O_{13}Na$: 1216.7316 [(M+Na)⁺], found: 1216.7298.

[0036] 同様にして以下のデアミノジカルバオキシトシン誘導体を合成した。

[化8]



a: オクタノイル[CO(CH₂)₆CH₃]

b: ステアロイル[CO(CH₂)₁₆CH₃]

c: オレオイル[CO(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃]

d: フェニルプロパノイル[CO(CH₂)₂C₆H₅]

[0037] マウスを対象に例1～5で合成した化合物（それぞれ、以下：

1 A analogue: N-パルミトイル-オキシトシン

2 A analogue: H-Tyr (O-パルミトイル)-オキシトシントリフルオロ酢酸塩

3 A analogue: N-パルミトイル-Tyr (O-パルミトイル)-オキシトシン

4 A analogue: Tyr (O-パルミトイル)-デアミノジカルバオキシ

トシン

として表す) およびオキシトシン (OT) を用いて効果試験を行った。

- [0038] [効果試験] オープンフィールドテストとは、新規環境におかれたマウスの行動量変化や行動パターンから不安に対する程度や感度を確認するテストである (Chaudhury, D., Walsh, J.J., Friedman, A.K., Juarez, B., Ku, S.M., Koo, J.W., Ferguson, D., Tsai, H.C., Pomeranz, L., and Christoffel, D.J. (2013). Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons. *Nature* 493, 532–536. doi: 10.1038/nature11713参考文献)。

- [0039] [使用動物]

C57BL/6野生型およびヒトの自閉症やパーキンソン病の精神症状モデルとされるCD157KOマウス (Anxiety- and depression-like behavior in mice lacking the CD157/BST1 gene, a risk factor for Parkinson's disease. Lopatina O, Yoshihara T, Nishimura T, Zhong J, Akther S, Fakhrul AA, Liang M, Higashida C, Sumi K, Furuhashi K, Inahata Y, Huang J J, Koizumi K, Yokoyama S, Tsuji T, Petugina Y, Sumarokov A, Salmina A B, Hashida K, Kitao Y, Hori O, Asano M, Kitamura Y, Kozaka T, Shiba K, Zhong F, Xie MJ, Sato M, Ishihara K, Higashida H. *Front Behav Neurosci*. 2014 Apr 22;8:133. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00133. eCollection 2014.) (国立大学法人大阪大学 入手) を使用して、その行動変化を観察した。

- [0040] 図1は、本試験でのオープンフィールドテストの概要を示す。マウスをホームケージ (300mm×160mm×110mm) から、5mm間隔でバーを有する大きさ70mm×90mm×70mmのワイヤメッシュケージを中心部に有する正方形の新しいケージ (600mm×600mm) に移し、10分間、その行動を観察する。新しいケージに移されたマウスは、この10分間で新しい場所に慣れることになる。次に、慣れさせたマウスを一旦、ホームケージに戻し、その間に、別個体である同性のオスのC57BL/6マウス (三共ラボラトリー社入手) を新しいケー

ジの中央にセットする。そして、一旦ホームケージに戻したマウスをこの新しいケージに再び移し、どのような行動をするのかを、20分間、再度観察する。マウスが移動した足跡を、ANY-maze (Stoelting 社Wood Dale, イリノイ アメリカ) を使用して図3、4および5に示し、試験マウスが、20分の間に、図2に示される内部ゾーン (300mm×300mm) 内にいる時間を測定した。

なお、図2に示す内部ゾーンおよび外部ゾーンなる上記定義は、本オープンフィールドテストのマウスの移動足跡を解析するために規定したものであって、実際には、図1の写真に示されるように、マウスの入れられた新しいケージには、別固体を収容するワイヤメッシュケージが設けられているのみで、試験マウスはケージ内を内部ゾーンおよび外部ゾーンの区別なく、自由に行き来でき、新しいケージは、フラットなものである。

[0041] 対照のマウスに、オープンフィールドテストを実施した。またCD157 KOマウスの腹腔内に生理食塩水 (PBS) を一頭あたり約0.3 mlを注射し、ホームケージに30分間待たせ、落ち着かせた後、オープンフィールドテストを実施した。以下同様に、注射する物質をそれぞれ、オキシトシン (一頭あたり約0.3 ml (100 ng/ml×0.3ml/mouseおよそ100ng/kg体重))、本発明のオキシトシン誘導体 (一頭あたり約0.3 ml (100 ng/ml×0.3ml/mouseおよそ100ng/kg体重)) として、それぞれ同様に30分経過後および24時間経過後にオープンフィールドテストを実施した。

なお、試験物質が溶けにくい場合は、エタノールなどの有機溶媒に適宜溶解させてから、腹腔内投与した。また、対照マウスについても、同様の濃度の有機溶媒が含まれるようにして調製し、投与試験に供した。

[0042] オープンフィールドテストを実施し、上記実験結果である試験対象であるマウスの移動足跡をANY-mazeで追跡し、投与後30分の結果を図3、4および投与後24時間の結果を図5に示した。当初、野生型のマウスは、警戒して外部ゾーンにいるが、試験対象と同じ性別の新個体を入れると、直後は、外部ゾーンにいるが、新個体が内部ゾーンにいることに気づき、内部ゾーン

の新個体に接触するようになる。これは、本来、警戒しているため、内部ゾーンには行きにくい、内部ゾーンに新個体がいることから、興味を持ち、その好奇心が内部ゾーンに行くことに対する恐怖心を克服し、ついには、内部ゾーンにいる新個体までに移動し、接触するという行動として表現されていると考えられる。

[0043] 生理食塩水（PBS）を投与した野生型マウスは、その足跡から、野生型の対象マウスとほぼ同じ行動であると考えられる。一方、オキシトシンを投与した野生型マウスは、内部ゾーンにいる新個体と接触するまでの時間が短くなり、内部ゾーンにいる時間が多くなった。これはオキシトシン投与によって、好奇心が恐怖心を克服するまでの時間が短いことを示す。オキシトシン誘導体（1A analogue）を野生型マウスに投与した場合は、野生型と行動の大きな差は見られなかった。次に、自閉症のモデルマウス（CD157KOマウス）では、ほぼ内部ゾーンにいかないという結果になった。これは、内部ゾーンに行く好奇心より、恐怖心の方が強いと考えられる。

[0044] ところが、当該モデルマウスにオキシトシンおよび各種本発明のオキシトシン誘導体を投与すると、内部ゾーンに行くようになり、積極的に新個体に興味を抱いていることが観察された。これは、オキシトシンおよび本発明のオキシトシン誘導体が社会性障害を改善していることを示すと考えられる。

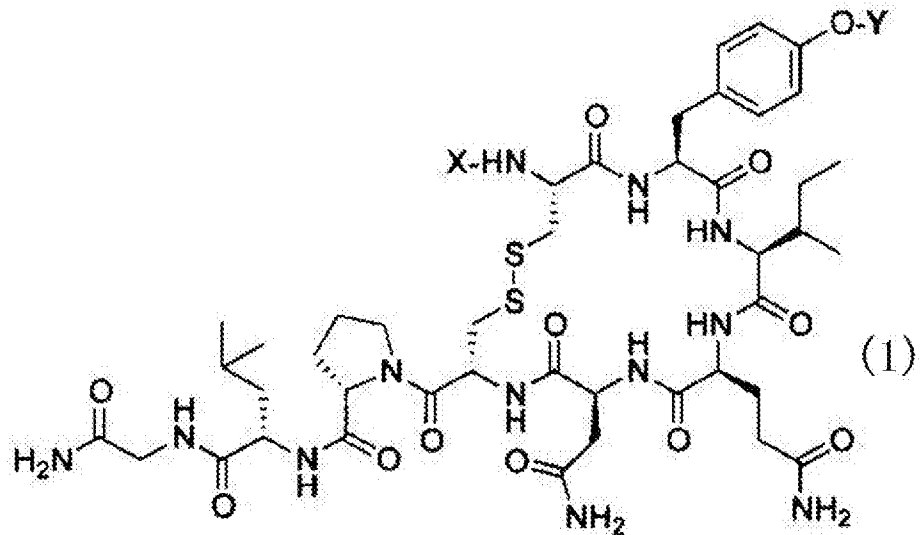
[0045] 内部ゾーンにいる時間を図6に示す。投与後30分後では、野生型のマウスが平均592秒であるのに対し、自閉症モデルマウス（CD157KOマウス）のオスでは、平均49秒にしか満たない。ところが、オキシトシンを投与した当該モデルマウスでは、野生型と同じくらいの平均631秒、内部ゾーンに存在している。さらに本発明のオキシトシン誘導体1A analogue、2A analogue、3A analogue、4A analogueを投与すると、それぞれ平均610、482、436、および282秒、内部ゾーンに存在し、野生型マウスやオキシトシン投与と同じくらい、社会性障害を改善していることがわかり、本発明のオキシトシン誘導体の有用性が示された。さらに注射後24時間後に同様の20分のオープンフィールドテストを行った結果では、内部ゾ

ーンにいる時間は、オキシトシンでは、345秒および本発明のオキシトシン誘導体3A analogueでは、542秒となった。本発明のオキシトシン誘導体3A analogueは、同化合物での30分後の結果および24時間経過後のオキシトシンと比較しても上回るものとなり、本発明のオキシトシン誘導体は、オキシトシンと比較して長期間その効果を持続できることが示唆された。

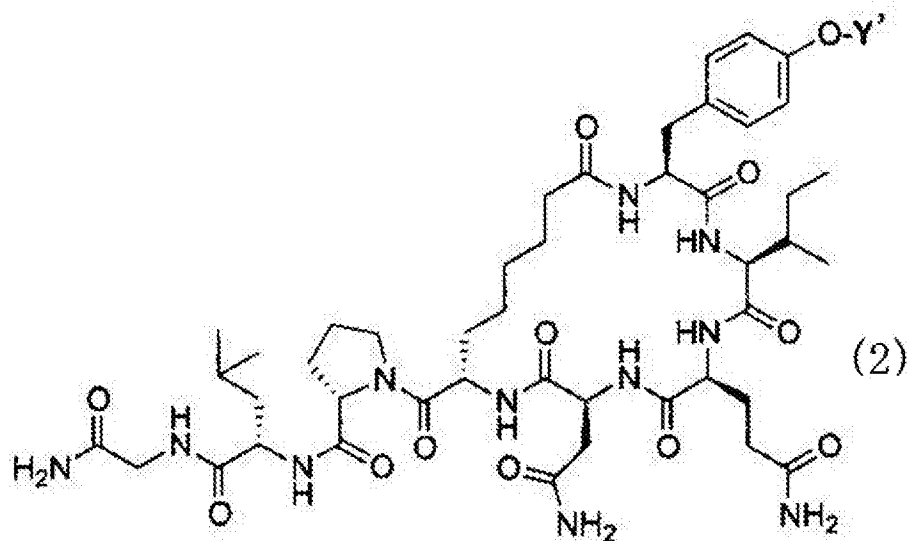
請求の範囲

[請求項1] 式(1)または式(2)

[化1]



[化2]



(式中、XおよびYは、互いに独立して、水素原子、 $-CO-R$ または $-CO-OR$ で示される基であり、

Y' は、 $-CO-R$ または $-CO-OR$ で示される基であり、

Rは、炭素数3～30の、直鎖または分枝のアルキル基、直鎖または分枝のアルケニル基であり、該アルキル基またはアルケニル基中に存

在する 1 または 2 以上の水素原子は、フェニル基で置換されてもよく、また該アルキル基またはアルケニル基中に存在する 1 個の CH_2 基または 2 個以上の隣接しない CH_2 基は 1, 4-フェニレン基で置換されていてもよく、
但し、X, Y が同時に H の場合を除く) で示される化合物、またはそれらの薬学上許容される塩。

- [請求項2] R の炭素数が、7～24 である、請求項 1 に記載の化合物またはそれらの薬学上許容される塩。
- [請求項3] R の炭素数が、11～20 である、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはそれらの薬学上許容される塩。
- [請求項4] 請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学上許容される塩を含有する、医薬組成物。
- [請求項5] 神経発達障害または精神疾患を処置するための、請求項 4 に記載の医薬組成物。
- [請求項6] 神経発達障害または精神疾患が、アスペルガー症候群、高機能自閉症、カナー症候群、自閉症、統合失調症およびパーキンソン病に伴う精神疾患からなる群から選択される請求項 5 に記載の医薬組成物。

[図1]

オキシトシンまたはオキシトシン誘導体を用いての
オープンフィールドテストのワークフロー

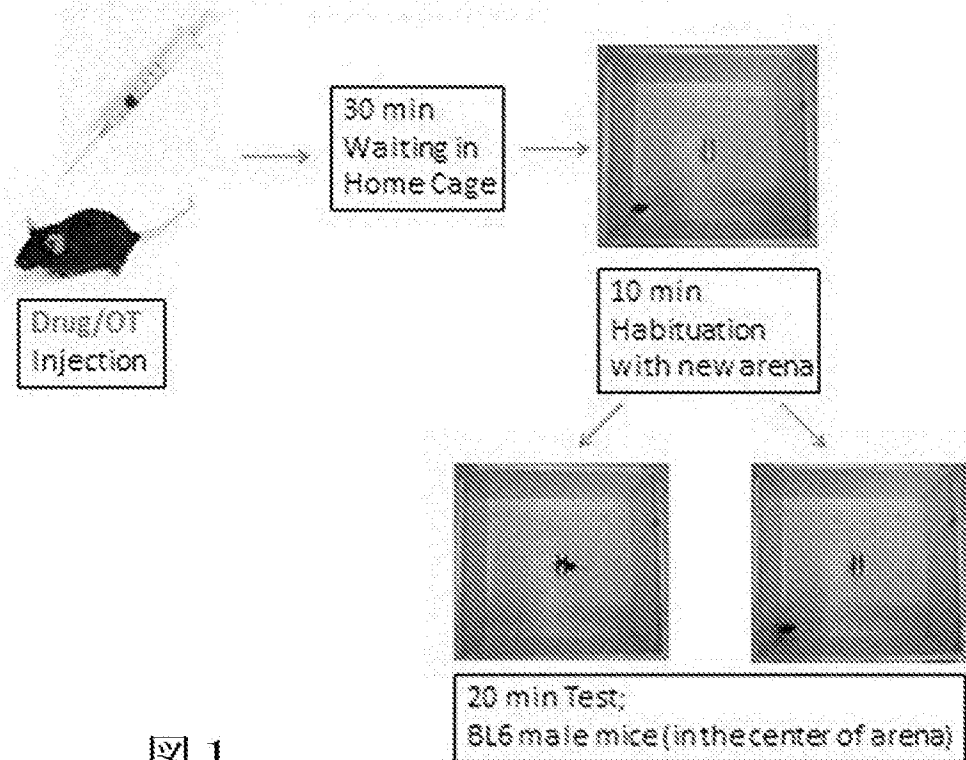


図 1

[図2]



図 2

[図3]

試験個体 BL6, BL6 + PBS, BL6+OT および
BL6+1A analogue の移動足跡

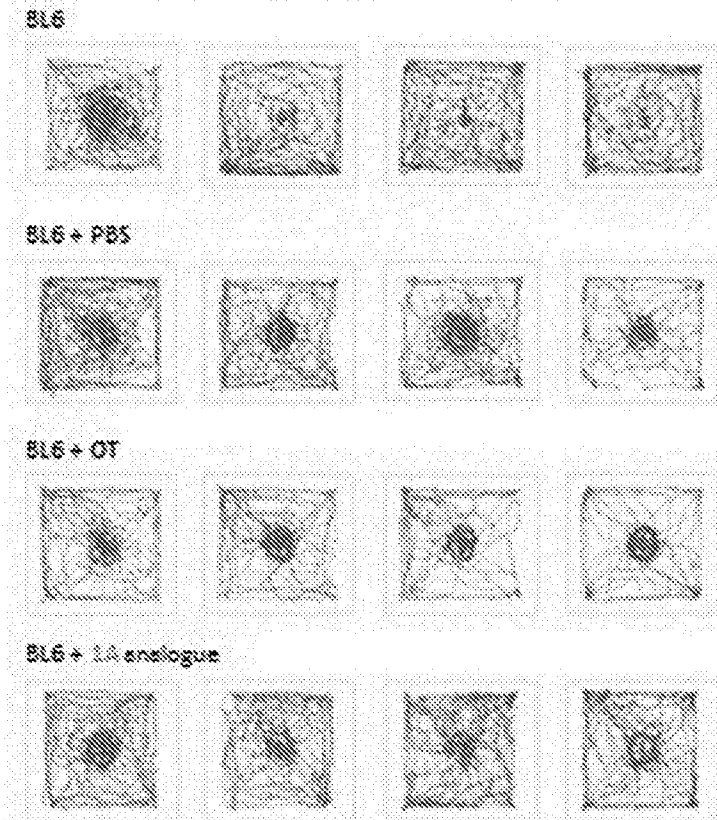


図 3

[図4]

試験個体 CD157-/-, CD157-/- + 1A, CD157-/- + 2A, CD157-/- + 3A および CD157-/- + 4A の移動足跡

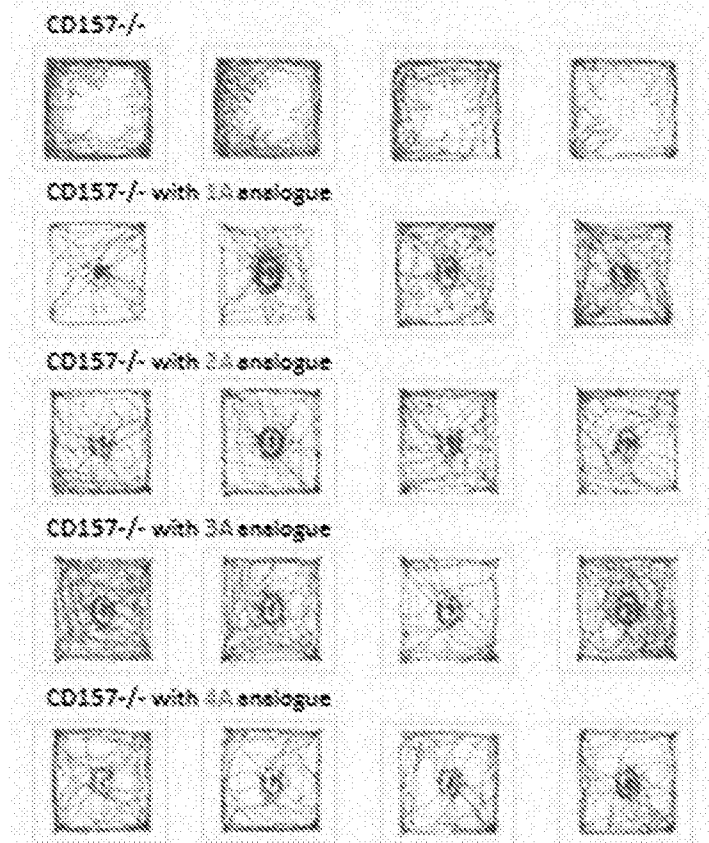
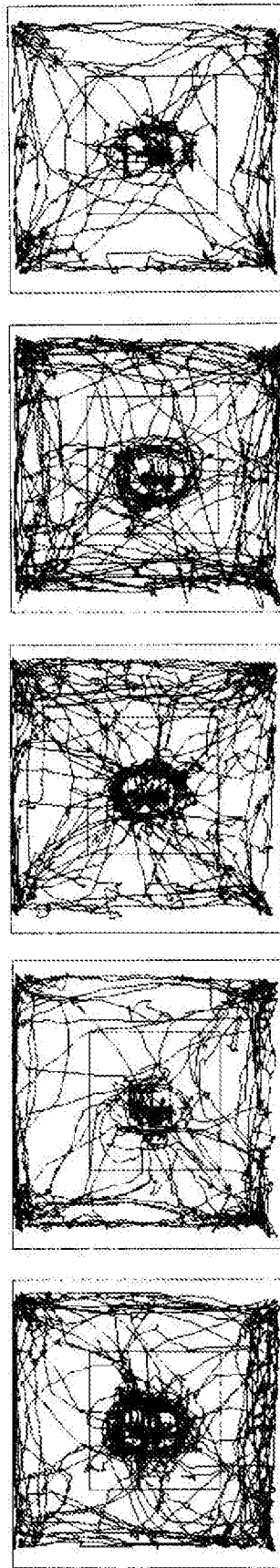


図 4

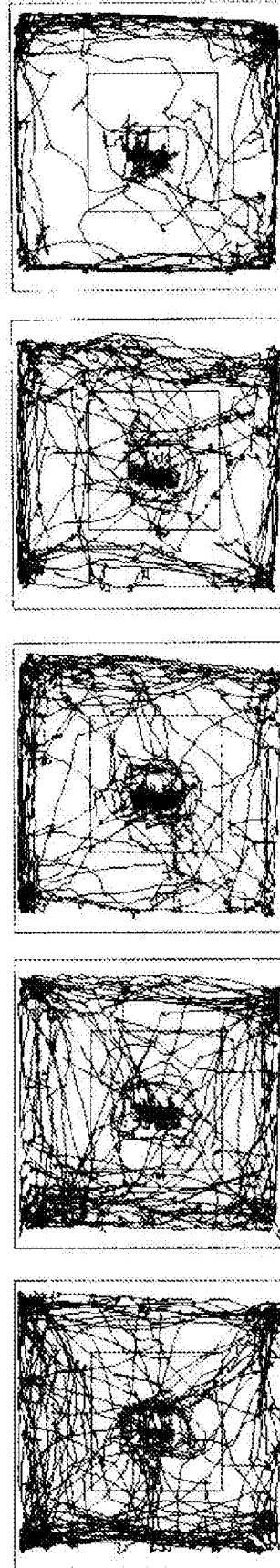
[図5]

図5 試験個体**CD157-/-**のオキシトシン及び本発明のオキシトシン誘導体**3A Analogues**の投与24時間後の移動足跡

CD157KO + 3A after 24h of injection



CD157KO + OT after 24h of injection



[図6]

内部ゾーン内にいる時間 (PBS, OT and OT analogues)
For BL6 and CD157KO mice

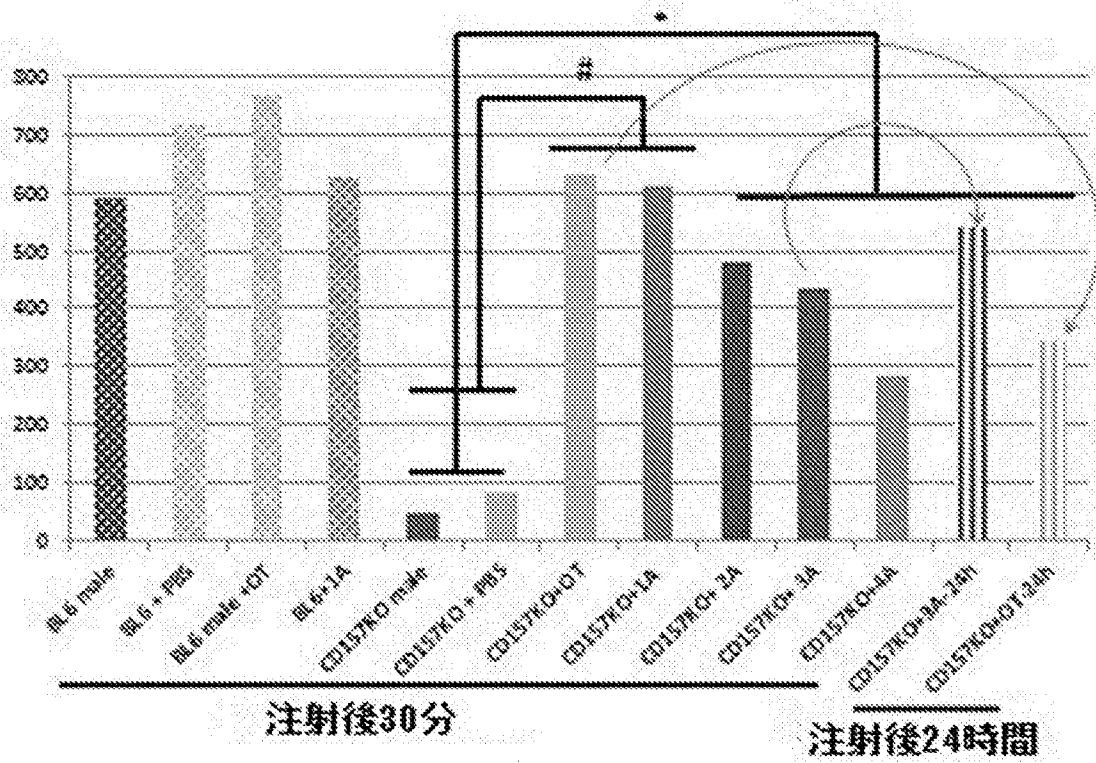


図 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/069256

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K7/16(2006.01)i, A61K38/11(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K7/16, A61K38/11, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18, 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	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	INUKAI, N., et al., The Peptide Synthesis. II. Use of the Phenol Resin for the Peptide Synthesis, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1968, 41, pp.182-186, particularly, compound IV	1 2-6
X A	PHOTAKI, I., A New Synthesis of Oxytocin Using S-Acyl Cysteines as Intermediates, J. Am. Chem. Soc., 1966, 88(10), pp.2292-2299, particularly, compound XIV	1 2-6
X A	BUDESINSKY, M., Synthesis and utilization of ¹³ C and ¹⁵ N backbone-labeled proline: NMR study of synthesized oxytocin with backbone-labeled C-terminal tripeptide amide, Amino Acids, 2005.08, 29(2), pp.151-160, particularly, compound 9d	1 2-6

☒ 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
09 September 2015 (09.09.15)

Date of mailing of the international search report
29 September 2015 (29.09.15)

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

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/069256

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AVANTI, C., et al., A New Strategy To Stabilize Oxytocin in Aqueous Solutions: II. Suppression of Cysteine-Mediated Intermolecular Reactions by a Combination of Divalent Metal Ions and Citrate, Mol. Pharmaceutics, 2012, 9, pp.554-562	1-6
A	EP 995444 A2 (pharmed Dr. Liedtke GmbH), 26 April 2000 (26.04.2000), & DE 19840758 A1	1-6
A	MATSUZAKI, M., et al., Oxytocin: a therapeutic target for mental disorders, J. Physiol. Sci., 2012, 62, pp.441-444	1-6
A	ANDARI, E., et al., Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders, PNAS, 2010.03.02, 107(9), pp.4389-4394	1-6
A	FEIFEL, D., et al., Adjunctive Intranasal Oxytocin Reduces Symptoms in Schizophrenia Patients, BIOL. PSYCHIATRY, 2010, 68, pp.678-680	1-6
A	Hidenori YAMASUE, "Shakaisei no Shogai ni Taisuru Keibi Oxytocin Ryoho", Journal of Clinical and Experimental Medicine, 26 May 2012 (26.05.2012), 241(8), page 604	1-6
A	Haruhiro HIGASHIDA et al., "CD38 and autism spectrum disorders", Brain & Development, 2013, 45, pages 431 to 435	1-6
P,X	STANISLAV, C. et al., "CD157 Knockout Mouse no Shakaiteki Kodo Kaihi to Fuan ni Taisuru, Oxytocin Oyobi Shinki Gosei Ruijiyaku no Ataeru Eikyo", Japanese Journal of Biological Psychiatry, 2014, page 189, entire text	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07K7/16(2006.01)i, A61K38/11(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07K7/16, A61K38/11, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18, 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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 5 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),
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN),
医中誌 WEB (Ichushi WEB)

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	INUKAI, N., et al., The Peptide Synthesis. II. Use of the Phenol Resin for the Peptide Synthesis,	1
A	Bull. Chem. Soc. Jpn., 1968, 41, pp.182-186, 特に化合物 IV	2 - 6
X	PHOTAKI, I., A New Synthesis of Oxytocin Using S-Acyl Cysteines as Intermediates, J. Am. Chem. Soc., 1966, 88(10), pp. 2292-2299,	1
A	特に化合物 XIV	2 - 6

☒ 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

0 9 . 0 9 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

2 9 . 0 9 . 2 0 1 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒 木 英 則

4 B

9 7 3 6

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 8

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	BUDESINSKY, M., Synthesis and utilization of ^{13}C and ^{15}N backbone-labeled proline: NMR study of synthesized oxytocin with backbone-labeled C-terminal tripeptide amide,	1
A	Amino Acids, 2005.08, 29(2), pp.151-160, 特に化合物 9 d	2 - 6
A	AVANTI, C., et al., A New Strategy To Stabilize Oxytocin in Aqueous Solutions: II. Suppression of Cysteine-Mediated Intermolecular Reactions by a Combination of Divalent Metal Ions and Citrate, Mol. Pharmaceutics, 2012, 9, pp.554-562	1 - 6
A	EP 995444 A2 (pharmed Dr. Liedtke GmbH) 2000.04.26, & DE 19840758 A1	1 - 6
A	MATSUZAKI, M., et al., Oxytocin: a therapeutic target for mental disorders, J. Physiol. Sci., 2012, 62, pp.441-444	1 - 6
A	ANDARI, E., et al., Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders, PNAS, 2010.03.02, 107(9), pp.4389-4394	1 - 6
A	FEIFEL, D., et al., Adjunctive Intranasal Oxytocin Reduces Symptoms in Schizophrenia Patients, BIOL. PSYCHIATRY, 2010, 68, pp.678-680	1 - 6
A	山末 英典, 社会性の障害に対する経鼻オキシトシン療法, 医学のあゆみ, 2012.05.26, 241(8), p.604	1 - 6
A	東田 陽博ら, 自閉症とオキシトシン, CD38 の関連について, 脳と発達, 2013, 45, pp.431-435	1 - 6
P X	STANISLAV, C. ら, CD157 ノックアウトマウスの社会的行動回避と不安に対する, オキシトシンおよび新規合成類似薬の与える影響, 日本生物学的精神医学会誌, 2014, p.189, 全文	1 - 6