

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年1月3日 (03.01.2002)

PCT

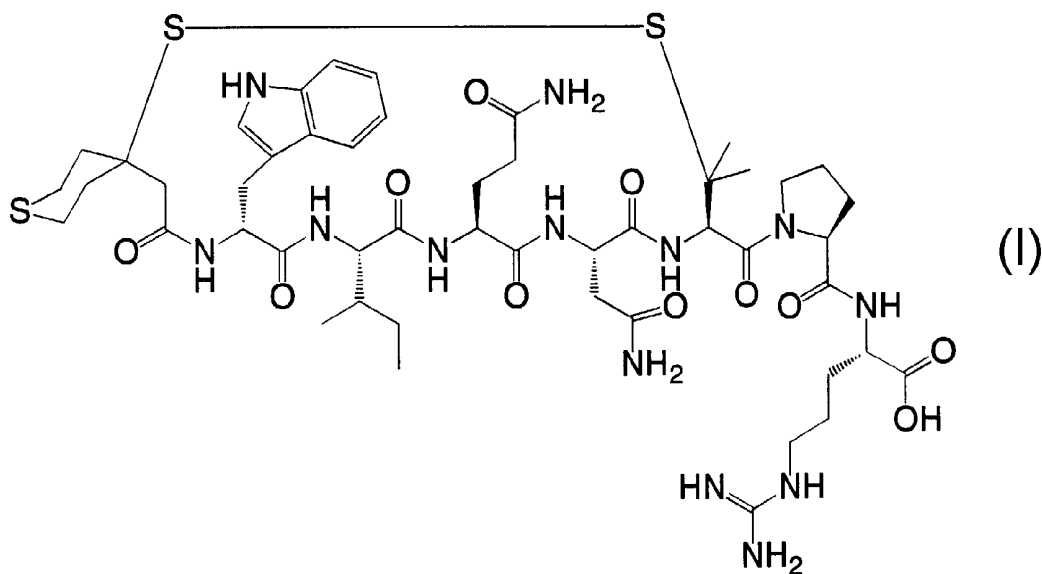
(10) 国際公開番号
WO 02/00688 A1

- (51) 国際特許分類: C07K 7/16, A61K 38/08, A61P 15/06
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/05461
- (22) 国際出願日: 2001年6月26日 (26.06.2001)
- (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2000-195332 2000年6月28日 (28.06.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について):
ダイセル化学工業株式会社 (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒590-0905 大阪府堺市鉄砲町1番地 Osaka (JP). 三菱東京製薬株式会社 (MITSUBISHI-TOKYO PHARMACEUTICALS, INC.) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 井上 孝 (INOUE, Takashi) [JP/JP]; 〒244-0802 神奈川県横浜市戸塚区平戸3-20-1-102 Kanagawa (JP). 中西昭弘 (NAKANISHI, Akihiro) [JP/JP]; 〒944-0018 新潟県新井市諏訪町2-1-14 Niigata (JP). 神谷誠治 (KAMIYA, Seiji) [JP/JP]; 〒292-0812 千葉県木更津市矢那100-5 街区 三菱東京製薬株式会社 かずさ研究所内 Chiba (JP). 大野徳雄 (OHNO, Norio) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱東京製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 弁理士 三浦良和 (MIURA, Yoshikazu); 〒102-0083 東京都千代田区麹町5丁目4番地 クロスサ イド麹町 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CO, CU, CZ, DE, DK, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE,

[続葉有]

(54) Title: PEPTIDE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND MEDICINES CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: ペプチド化合物、それを有効成分とする医薬組成物及び薬剤



(57) Abstract: Peptide compound (I) or pharmacologically acceptable salts thereof exhibit selective antagonism against oxytocin receptor more than against vasopressin receptor and are effective in the prevention or treatment of threatened premature delivery.

[続葉有]



WO 02/00688 A1



SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZW.

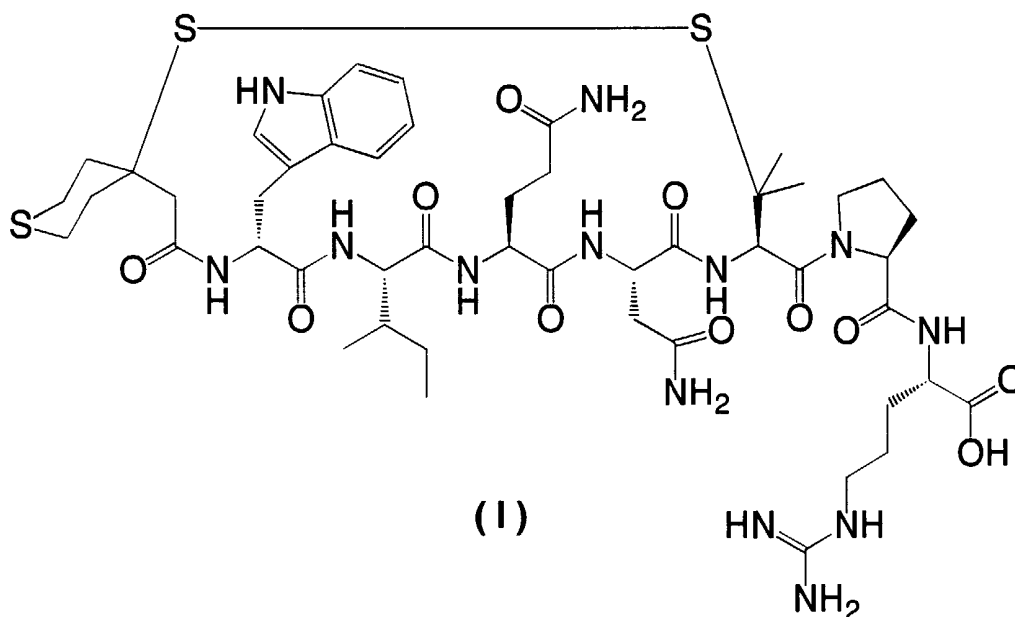
添付公開書類：
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, 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。

(57) 要約:

下記化学式 (I) で表されるペプチド化合物又はその薬理的に許容される塩
は、バゾプレシン受容体よりオキシトシン受容体に対し選択的な拮抗作用を有し、
切迫早産の予防用又は治療用に有効である。



明 細 書

ペプチド化合物、それを有効成分とする医薬組成物及び薬剤

技術分野

本発明は、ペプチド化合物に関する。詳しくは選択的なオキシトシン受容体拮抗作用を有するペプチド化合物又はその薬理的に許容される塩、これを有効成分とする医薬組成物、及び薬剤に関する。なお、本発明で提供されるペプチド化合物又はその薬理的に許容される塩は、切迫早産の予防又は治療に特に有用である。

背景技術

切迫早産は出生前での罹患および死亡の主な原因であるが、現存の早産を防止する方法は成功しているとは言えず、また顕著な副作用をもたらすことがある。

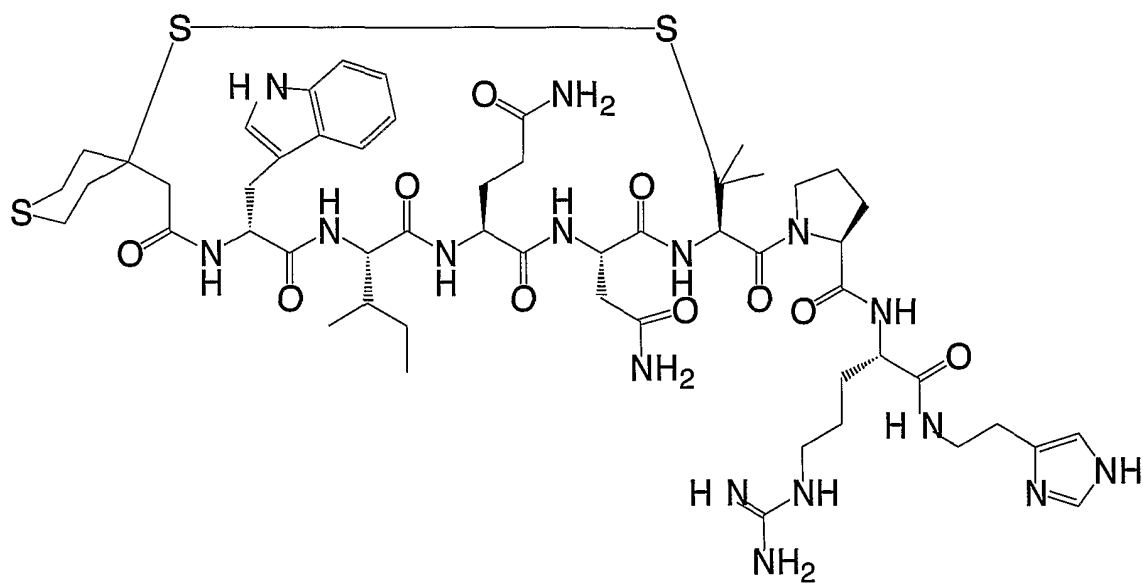
この切迫早産の一つ大きな原因として、オキシトシンによる子宮収縮作用が考えられている。このオキシトシンの作用は細胞膜上のオキシトシン受容体を介していると考えられるため、オキシトシンとその受容体の結合に拮抗する物質は、切迫早産の予防又は治療薬として有用である。

またオキシトシン受容体拮抗剤は、オキシトシンと構造が類似する抗利尿ホルモンであるバゾプレシンの受容体とも拮抗することが多い。このためオキシトシン受容体を選択的に拮抗することは血圧降下等の副作用の少ない切迫早産の予防又は治療薬として必須の条件である。

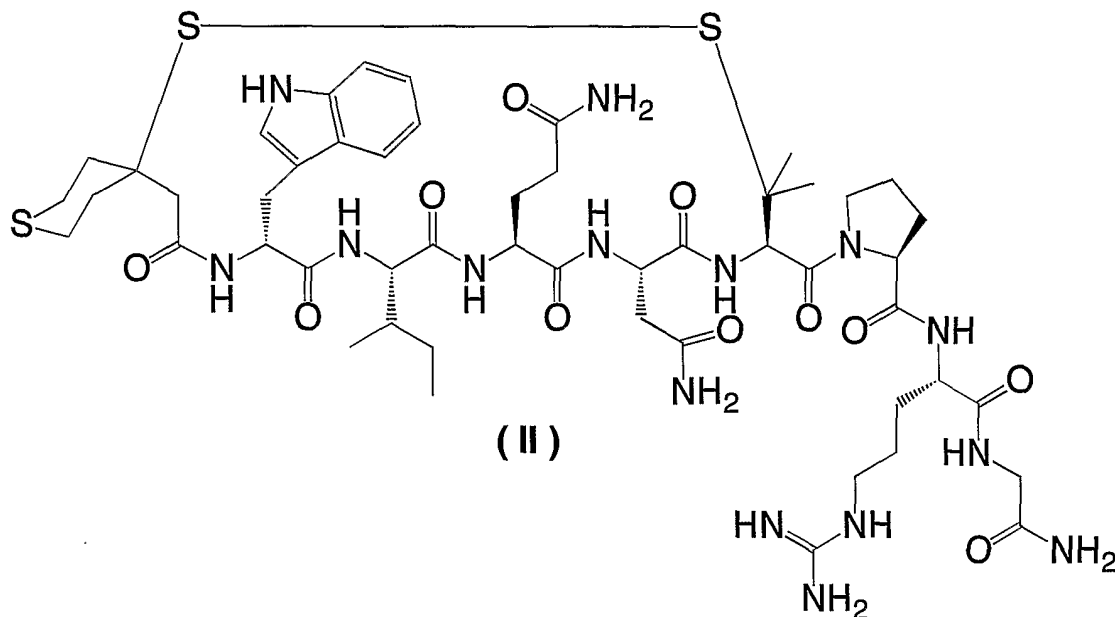
従来オキシトシン受容体拮抗剤がいくつか報告されている。実例を示せば、Endocrinology, **81**, 267 (1967)をはじめ、Endocrinology, **106**, 81 (1980) やJ. Med. Chem., **26**, 1607 (1983)、またEndocrinology, **88**, 173 (1981) さらにObstet. and Gynecol. Scand., **64**, 499 (1985) にオキシトシン拮抗剤の報告がある。しかしな

がらこれらは活性及びオキシトシン受容体に対する選択性の面で十分であるとは言い難い。

また、Pept. 1994, Proc. Eur. Pept. Symp., 23rd (1995)では、下記化学式で示されるオキシトシンアンタゴニストが掲載されているが、本発明で提供される化合物 (I) とはC末端の構造が異なる。



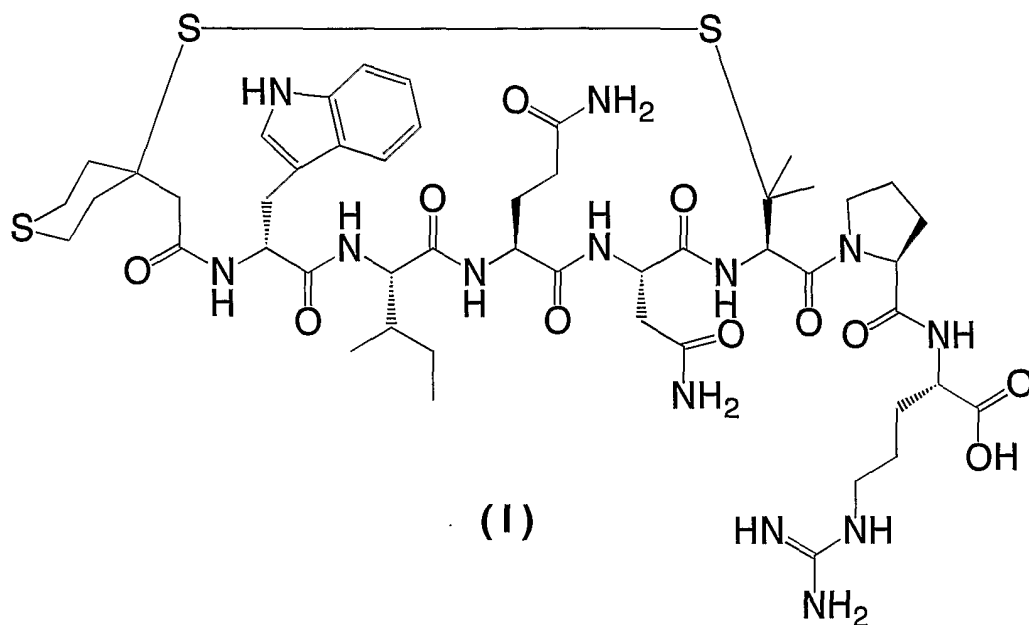
さらに、特表平10-507995号公報には、化合物 (I) と同等のオキシトシン受容体拮抗活性を有する下記化学式 (II) で示される化合物が報告されているが、C末端にグリシンアミドを有しており、化合物 (I) とは構造が異なる。



発明の開示

本発明者らは、オキシトシン受容体に対し強力、且つ選択的な拮抗作用を有する化合物を提供するするため鋭意研究を重ねた結果、特定のペプチド化合物又はその薬理的に許容される塩を見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明の第1は、下記化学式 (I) で表されるペプチド化合物又はその薬理的に許容される塩を提供する。



本発明の第2は、本発明の第1記載の化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするオキシトシン受容体拮抗剤を提供する。

また本発明の第3は、本発明の第1記載の化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分とする切迫早産の予防用又は治療用の医薬組成物を提供する。

本発明の第4は、本発明の第1記載の化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分とする切迫早産の予防剤又は治療剤を提供する。

本発明の第5は、生体内において本発明の第1記載の化合物又はその薬理的に許容される塩になるオキシトシン受容体拮抗剤を提供する。

本発明の第6は、生体内において本発明の第1記載の化合物又はその薬理的に許容される塩になる化合物を有効成分とする切迫早産の予防用又は治療用の医薬組成物を提供する。

本発明の第7は、生体内において本発明の第1記載の化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分とする切迫早産の予防剤又は治療剤を提供する。

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明の実施の形態を説明する。

初めに、化合物(I)の製造方法について、いくつかの略語を使用しつつ説明するが、略語の内容は以下の通りである。

(光学異性体)

本明細書で使用するアミノ酸等において光学異性体が存在する場合は、D体を使用する場合のみ「D-」を付して示し、特に明示しない場合はL体を示す。

(アミノ酸残基)

Arg:アルギニン、Asn:アスパラギン、Ile:イソロイシン、Gln:グルタミン、Gly:グリシン、Pro:プロリン、Trp:トリプトファン、Pen:ペニシラミン

(保護基)

Boc : t-ブトキシカルボニル、MBzl : 4-メトキシベンジル、Mts
: メシチレンスルフォニル

(脱水縮合カップリング試薬)

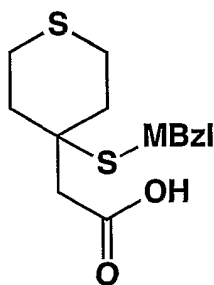
HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、DCC : ジシクロヘキシルカルボジイミド

(溶媒)

DIEA : ジイソプロピルエチルアミン、DCM : ジクロロメタン、TFA :
トリフルオロ酢酸、DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

(その他)

EM : エチルメルカプタン、PAM樹脂 : フェニルアセトアミドメチル化樹脂、
TPA (MBzl) : 下記構造の化合物



化合物 (I) は、一般的なペプチド合成法である固相法あるいは液相法にて合成できる。固相法または液相法の選択には一般則等はなく、目的としたペプチドの物性や必要量等で合成法を選択することになる。

固相法による化合物 (I) の合成では、後記実施例に示すように、PAM樹脂上に保護アミノ酸を活性エステル法またはTBTU (2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-тетラメチルウロニウム テトラフルオロボレート) 法を繰り返してペプチド鎖を構築できる。液体フッ化水素 (HF) 処理によりD-Trp残基側鎖のCHO(ホルミル)基以外の全保護基を除去し、樹脂からペプチドを解離させた後、CHO基を酢酸アンモニウム緩衝液(pH 9.47)で除去し、さらにフェリシアン化カリウムで環化させることができる。こ

うして得られる粗ペプチドを逆相HPLCを用いて分取精製し、化合物（I）を得ることができる。

本発明において、化合物（I）の「薬理的に許容される塩」とは、慣用の無毒性の塩すなわち酸付加塩及び各種塩基との塩を挙げることができる。より具体的には、塩酸、硝酸、硫酸等の無機酸塩、酢酸、クエン酸、フマル酸、酒石酸等の有機酸塩、メタンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸等のサルホン酸塩及びアラニン、ロイシン、グルタミン酸等のアミノ酸塩並びにアルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えばマグネシウム塩、カルシウム塩等）等の無機塩基塩及びトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩が挙げられる。

化合物（I）は、水和物若しくは溶媒和物又は結晶多形の物質として単離されることがあるが、これらもまた本発明に包含される。

化合物（I）は、オキシトシン受容体に対し拮抗作用が強力なので、切迫早産予防又は治療薬として使用することができる。

化合物（I）の投与形態としては、注射剤、点鼻剤、点眼剤、パップ剤、軟膏剤、クリーム剤もしくは坐剤等による非経口投与又は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、吸入剤若しくはシロップ剤等による経口投与を挙げることができる。これらの製剤を調製するに当たっては、医薬として許容される担体を用いて、常法により製造することができる。

化合物（I）の薬剤としての投与量は、症状の程度、患者の全身状態、年齢、体重、投与経路や剤形等を考慮して適宜決定されるものであるが、有効成分である化合物（I）の量に換算して、非経口投与の場合は、通常一日当たり $2\mu\text{g}\sim 20\text{mg}/\text{kg}$ であり、好ましくは $20\mu\text{g}\sim 2\text{mg}/\text{kg}$ である。また、通常一回当たり $1\mu\text{g}\sim 10\text{mg}/\text{kg}$ であり、好ましくは $10\mu\text{g}\sim 1\text{mg}/\text{kg}$ である。また、経口投与の場合は、通常一日当たり $10\mu\text{g}\sim 100\text{mg}/\text{kg}$

であり、好ましくは $100\mu\text{g}\sim 10\text{mg}/\text{kg}$ である。また、通常一回当たり $5\mu\text{g}\sim 50\text{mg}/\text{kg}$ であり、好ましくは $50\mu\text{g}\sim 5\text{mg}/\text{kg}$ である。

実施例

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれにより何ら限定されるものではない。

化合物(I)は、ペプチド合成機(ABI社製 430A型)を用い、Bocアミノ酸を用いる固相法により樹脂上にペプチド鎖を構築した。その際の逆相HPLC分析条件は以下に示した。

カラム: TSK gel ODS-120T ($4.6\times 250\text{mm}$ 、東ソー社製)

溶出液: TFA 0.1% aq. soln. / $\text{CH}_3\text{CN}=70/30\rightarrow 50/50$ (v/v, 30min.)

検出波長: 214nm、流速: 1.0ml/min.

また合成に用いた担体樹脂、保護アミノ酸、試薬を以下に示す。

Boc-Arg(Mts)- OCH_2 -PAM樹脂 (Boc-Arg(Mts): $0.64\text{mmol}/\text{g}$, 0.5mmol), Boc-Pro-OH, Boc-L-Pen(MBz1)-OH, Boc-Asn-OH, Boc-Gln-OH, Boc-Ile-OH, Boc-D-Trp(CHO)-OH, TPA(MBz1)

さらに縮合反応には活性エステル法またはTBTU法を用いた。それぞれの方法については以下に記す。

(HOBtを用いる活性エステル法)

導入する保護アミノ酸、HOBtおよびDCCはいずれも 2mmol 用い、縮合反応時間は120分間に設定した。

(TBTU法)

導入する保護アミノ酸、HOBtおよびTB TUはいずれも2mmol用い、DIEAは4mmol用い、縮合反応時間は120分間に設定した。さらに各アミノ酸導入時の反応の完結度はカイザーテスト(Pen(MBz1)残基導入時はイサチンテスト)で確認した。

[1] 固相合成

(1) Boc-Arg(Mts)-OCH₂-PAM樹脂(0.5mmol)を合成機の反応槽に添加し、DCM10mlで3回洗浄後、DCM中で一夜放置、樹脂を十分に膨潤させた。濾過後、上記樹脂に50%TFA/DCM溶液10mlを添加し、約2分間攪拌した。濾過後さらに50%TFA/DCM溶液10mlを加え30分間攪拌処理し、脱Boc反応を行った。反応終了後TFA溶液を濾過し、DCM各10mlで3回洗浄、濾過した。

(2) 10%DIEA/DMF溶液各10mlで2回中和処理して残存するTFAを除去、アミノ基を遊離させた。さらにDMF各10mlで6回洗浄、濾過を繰り返し、残存するDIEAを除去した。

(3) 次に、ここまでの操作と並行してBoc-Pro-OHを活性化させた。すなわち、Boc-Pro-OH(431mg, 2mmol)およびHOBt(306mg, 2mmol)をDMF 4mlに溶解させ別の反応槽に加えてさらに0.5M DCC/DCM溶液4mlを添加し窒素気流下、約40分間攪拌させて活性エステルに導いた。

(4) 得られた活性化溶液を先の樹脂の入っている反応槽に添加、攪拌して縮合反応を開始した。反応時間は120分間とし、縮合反応終了後、DMF各10mlで3回、さらにDCM各10mlで6回洗浄、濾過した。洗浄濾過後、樹脂の一部をカイザーテストに供した。1個のアミノ酸の導入につき、カイザーテスト(あるいはイサチンテスト)が陰性になるまで縮合反応を繰り返した。2回目以降の縮合反応(リカップリング)では上記の(1)を除くステップを繰り返し実施するのであるが、活性エステル法の場合は上記(2)で10%DIEA/D

MF 溶液の洗浄を 1 回だけとし、TBTU 法では上記 (2) の操作は実施しなかった。

アミノ酸をすべて導入後、得られた保護ペプチド樹脂は、DCM 適量で充分洗浄後、減圧乾燥し (収量: 1270 mg) 全量を HF 処理に供した。

本合成で使用した保護アミノ酸および試薬等の使用量等は下記表 1 に示すとおりである。

表 1

								反応時間
1-1	Boc-Pro-OH	2mmol	HOBt	2mmol	DCC	2mmol		2hr
-2	Boc-Pro-OH	2mmol	HOBt	2mmol	DCC	2mmol		2hr
2-1	Boc-Pen (MBzl)-OH	2mmol	HOBt	2mmol	DCC	2mmol		2hr
-2	Boc-Pen (MBzl)-OH	2mmol	HOBt	2mmol	TBTU	2mmol	DIEA 4mmol	2hr
3-1	Boc-Asn-OH	2mmol	HOBt	2mmol	DCC	2mmol		2hr
-2	Boc-Asn-OH	2mmol	HOBt	2mmol	DCC	2mmol		2hr
4-1	Boc-Gln-OH	2mmol	HOBt	2mmol	DCC	2mmol		2hr
-2	Boc-Gln-OH	2mmol	HOBt	2mmol	DCC	2mmol		2hr
5-1	Boc-Ile-OH · 1/2H ₂ O	2mmol	HOBt	2mmol	DCC	2mmol		2hr
-2	Boc-Ile-OH · 1/2H ₂ O	2mmol	HOBt	2mmol	DCC	2mmol		2hr
-3	Boc-Ile-OH · 1/2H ₂ O	5mmol	HOBt	5mmol	DCC	2mmol		70hr
6-1	Boc-D-Trp (CHO)-OH	2mmol	HOBt	2mmol	DCC	2mmol		2hr
-2	Boc-D-Trp (CHO)-OH	2mmol	HOBt	2mmol	DCC	2mmol		6hr
-3	Boc-D-Trp (CHO)-OH	2mmol	HOBt	2mmol	TBTU	2mmol	DIEA 4mmol	2hr
7-1	TPA (MBzl)	2mmol	HOBt	2mmol	DCC	2mmol		2hr
-2	TPA (MBzl)	2mmol	HOBt	2mmol	DCC	2mmol		6hr
-3	TPA (MBzl)	2mmol	HOBt	2mmol	TBTU	2mmol	DIEA 4mmol	2hr

[2] 液体HF処理

樹脂からのペプチドの解離とTrp (CHO) 残基のCHO基を除く全保護基の除去を液体HF処理により行った。

液体HF処理：[1] で得られた保護ペプチド樹脂1270mgとテフロン被膜マグネットをHF反応容器に添加し、アニソール1.3mlおよびEM1.3mlを加えて室温減圧下で30分間放置した。反応容器を冷媒で冷却し、再蒸留HF1.3mlを添加、-20℃で120分間攪拌した。HFを減圧下留去し(アスピレーターで1時間、真空ポンプで2時間)、残渣にジエチルエーテル30mlを加えてサラサラになるまで攪拌した。吸引濾過後、ジエチルエーテル各30mlで3回洗浄して減圧乾燥した。

[3] 抽出および脱CHO処理

[2] で得られたペプチド樹脂混合物を十分に脱気し冷却した1M酢酸30mlに添加、攪拌してペプチド成分を溶解させた。吸引濾過後、濾液を素早く1500mlの純水中に投じた。グラスフィルター上の濾取物をさらに冷1M酢酸各30mlで3回洗浄し、先の純水中に素早く添加した。この希釈水溶液に、28%アンモニア水13mlを滴下して、pH9.47とした。24.5℃で約24時間攪拌して脱CHO反応を行った。

[4] 環化反応

[3] で脱CHO反応終了確認後、反応液に $K_3[Fe(CN)_6]$ 250mg / 75ml H_2O を滴下して24.5℃で1時間攪拌した。原料消失確認後、BIO-RAD社製強陰イオン交換樹脂「AG1-X2樹脂 CI型ドライメッシュ200-400」15gを添加してさらに1時間攪拌した。反応液が黄色から無色に変化したことを確認し、1M酢酸75mlを添加してpH6.3とした。樹脂を吸引濾過で除去し純水各50mlで3回洗浄した。

[5] 脱塩

[4] で得られた濾液および洗液を逆相ODSカラムに添加して、TFA0.

1%aq. soln. で洗浄して脱塩した。さらにTFA 0.1%aq. soln./CH₃CN (v/v, 50/50) で溶出させて溶離してくる画分を分取した。CH₃CN を減圧留去後、凍結乾燥して粗製ペプチド124mgを得た。

[6] 逆相HPLCによる精製

[5] で得た粗製ペプチド10mgをTFA 0.1%aq. soln. 300μlに溶解させ、逆相カラムに添加し、下記の条件で溶出させて化合物(I)を含む画分を分取した。以下にHPLCの条件を記す。

カラム：TSK gel ODS-120T (21.5×300mm、東ソー社製)

溶出液：TFA 0.1%aq. soln./CH₃CN=65/35 (v/v, 30min.)

検出波長：214nm、流速：8.0ml/min.

上記操作を合計8回繰り返し、分取した画分を集めてCH₃CNを減圧留去後、凍結乾燥して目的とする精製ペプチド(N-[(4-メルカプトシアン-4-イル) アセチル] -D-トリプトフィリル-L-イソロイシル-L-グルタミンル-L-アスパラギニル-3-メルカプト-L-バリル-L-プロリル-L-アルギニン (S, S) -ジスルフィド) 47.5mg (収率：59.4%)を得た。

MSm/z : 1117 (C₄₉H₇₃N₁₃O₁₁S₃+H)

アミノ酸組成分析 (6N HCl, 110°C, 24時間) : Asp (1) 1.02, Pro (1) 0.97, Ile (1) 0.97, Arg (1) 1.01

(試験例)

1. 発情ラット子宮筋を用いたオキシトシン誘発子宮収縮反応に対する作用 [オキシトシン (OT) 受容体に対する作用]

SD雌性ラットにエストラジオール1mg/kgを皮下投与した。24時間後に子宮角を摘出し、小切片を作製し、直ちにマグヌス装置に懸垂した。オーガン

バスに10mlの栄養液(Munsick soln.)を満し、37℃で95%O₂-5%CO₂の混合ガスを持続通気した。標本には1gの懸垂負荷をかけ、1-2時間放置した後、10⁻⁹M OTをオーガンバス内に投与した。OTによる安定した収縮波形を観察した後、化合物(I)あるいは対照化合物として化合物(II)をそれぞれ終濃度10⁻¹⁰~10⁻⁶Mを累積投与した。薬物投与後、5分間収縮波形を観察し、5分間の振幅と頻度を測定した。化合物(I)と化合物(II)の結果を表1に示す。化合物(I)はオキシトシン誘発子宮収縮反応を用量依存的に抑制し、IC₅₀値(アゴニスト単独による反応を50%阻害するアンタゴニストの濃度を表す値)は3.18×10⁻⁸Mであった。

2. ラット摘出大動脈を用いたバゾプレシン刺激による血管収縮反応に対する作用 [バゾプレシンV1a受容体(以下、V1a受容体と略すことがある。)に対する作用]

ラット腹大動脈を摘出した後、リング標本を作製し、直ちにマグヌス装置に懸垂した。オーガンバスに10mlの栄養液(Munsick soln.)を満し、37℃で95%O₂-5%CO₂の混合ガスを持続通気した。標本には0.5gの懸垂負荷をかけ、10⁻⁸Mのアルギニンバゾプレシン(AVP)をオーガンバス内に投与し、血管収縮反応を観察した。化合物(I)あるいは対照化合物をそれぞれ終濃度10⁻⁹~10⁻⁵Mを累積投与した。AVPによる血管収縮反応に対して、各薬物による弛緩反応を測定した。化合物(I)と化合物(II)の結果を表2に示す。化合物(I)はAVP刺激による血管収縮反応を用量依存的に抑制し、IC₅₀値は8.70×10⁻⁷Mであった。

表 2

	IC ₅₀ 値 (OT受容体)	IC ₅₀ 値 (V1a受容体)	$\frac{\text{IC}_{50} \text{ 値 (V1a受容体)}}{\text{IC}_{50} \text{ 値 (OT受容体)}}$
発明 化合物 (I)	$3.18 \times 10^{-8} \text{ M}$	$8.70 \times 10^{-7} \text{ M}$	2.7
対照 化合物 (II)	$3.08 \times 10^{-8} \text{ M}$	$3.08 \times 10^{-7} \text{ M}$	1.0

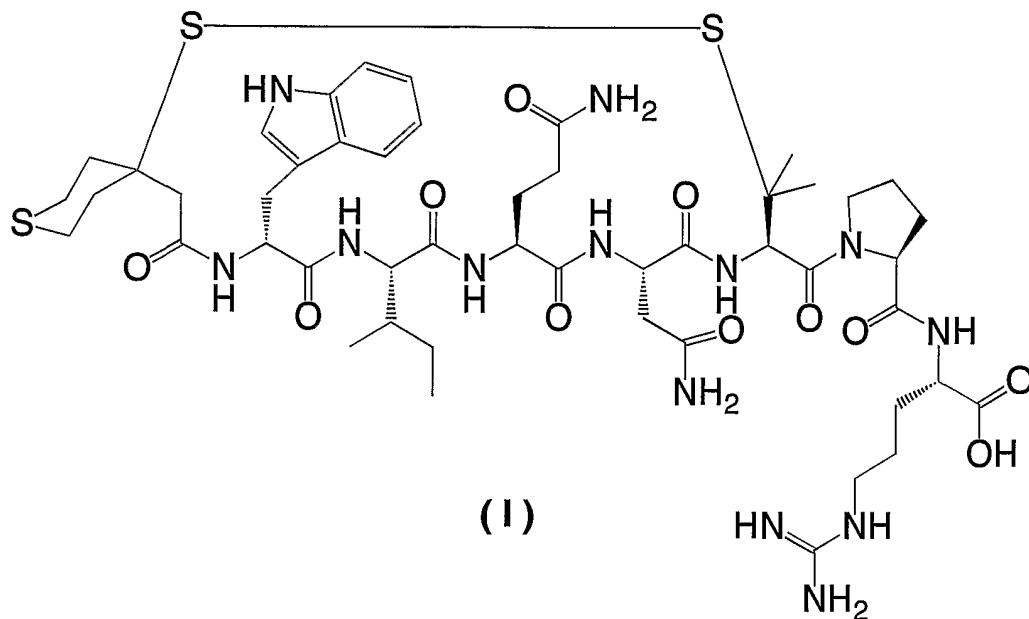
産業上の利用可能性

以上のように化合物 (I) は従来の化合物と比較し、バゾプレシン受容体よりオキシトシン受容体に対し選択的な拮抗作用を有しているため、循環器への作用がより弱い切迫早産治療薬を提供できる。

(なお、本出願は日本国特許出願番号：特願 2000-195332 号に基づく優先権を主張して出願されたものである。)

請求の範囲

1. 下記化学式 (I) で表されるペプチド化合物又はその薬理的に許容される塩。



2. 請求項 1 記載の化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分とするオキシトシン受容体拮抗剤。
3. 請求項 1 記載の化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分とする切迫早産の予防用又は治療用の医薬組成物。
4. 請求項 1 記載の化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分とする切迫早産の予防剤又は治療剤。
5. 生体内において請求項 1 記載の化合物又はその薬理的に許容される塩になるオキシトシン受容体拮抗剤。
6. 生体内において請求項 1 記載の化合物又はその薬理的に許容される塩になる化合物を有効成分とする切迫早産の予防用又は治療用の医薬組成物。
7. 生体内において請求項 1 記載の化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分とする切迫早産の予防剤又は治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05461

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07K7/16, A61K38/08, A61P15/06

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.Cl⁷ C07K7/16

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

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

CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 94/25485 A1 (Northwestern University), 10 November, 1994 (10.11.94), & US 5373089 A & EP 695309 A1 & ZA 9401160 A & AU 9466630 A & JP 10-507995 A	1-7
Y	FR 2526318 A1 (Ceskoslovenska Akademie Ved), 10 November, 1983 (10.11.83), & GB 2121052 A & DE 3317092 A & BE 896685 A & JP 58-22206 A	1-7
Y	EP 225109 A1 (SmithKline Beckman Corporation), 10 June, 1987 (10.06.87), & AU 8665383 A & US 4687758 A & JP 62-155298 A	1-7
Y	EP 206730 A1 (SmithKline Beckman Corporation), 30 December, 1986 (30.12.86), & AU 8658384 A & DK 8602858 A & JP 61-293999 A	1-7

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

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
28 August, 2001 (28.08.01)Date of mailing of the international search report
04 September, 2001 (04.09.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int. C17 C07K7/16, A61K38/08, A61P15/06

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. C17 C07K7/16

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

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CA (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 請求の範囲の番号
Y	WO 94/25485 A1 (UNIV NORTHWESTERN) 10. 11 月. 1994 (10. 11. 94) & US 5373089 A & EP 695309 A1 & ZA 9401160 A & AU 9 466630 A & JP 10-507995 A	1-7
Y	FR 2526318 A1 (CESKOSLOVENSKA AKADEMIE VED) 10. 11月. 1983 (10. 11. 83) & GB 21210 52 A & DE 3317092 A & BE 896685 A & JP 58-22206 A	1-7
Y	EP 225109 A1 (SMITHKLINE BECKMAN CORP) 10. 6月. 1987 (10. 06. 87) & AU 8665383 A	1-7

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願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 28. 08. 01	国際調査報告の発送日 04.09.01
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) 鈴木 恵理子 電話番号 03-3581-1101 内線 3448



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
Y	&US 4687758 A&JP 62-155298 A EP 206730 A1 (SMITHKLINE BECKMAN CORP) 30. 12月. 1986 (30. 12. 86) &AU 8658384 A&DK 8602858 A&JP 61-293999 A	1-7