

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2007 年 8 月 30 日 (30.08.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/097301 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/4188 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01) C07D 491/107 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/053036
- (22) 国際出願日: 2007 年 2 月 20 日 (20.02.2007)
- (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2006-041761 2006 年 2 月 20 日 (20.02.2006) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社
三和化学研究所 (SANWA KAGAKU KENKYUSHO
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東
外堀町 3 5 番地 Aichi (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): チュング, スッ
クジャ, キム (CHUNG, Sookja, Kim) [CN/CN]; 香港
市ビクトリア通り 3 5 0、ロドリゲスコート C 9
Hong Kong (CN). チュング, ステファン (CHUNG,
Stephen) [CN/CN]; 香港市ビクトリア通り 3 5 0、
ロドリゲスコート C 9 Hong Kong (CN). 日比 千尋
(HIBI, Chihiro) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東
区東外堀町 3 5 番地 株式会社 三和化学研究所内 Aichi
(JP).
- (74) 代理人: 廣江 武典, 外 (HIROE, Takenori et al.); 〒
5008368 岐阜県岐阜市宇佐三丁目 4-3 Gifu (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護
が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 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。

(54) Title: PROPHYLACTIC OR THERAPEUTIC AGENT FOR CEREBRAL ISCHEMIA OR CEREBRAL ISCHEMIC REPERFUSION INJURY IN STROKE

(54) 発明の名称: 脳卒中における脳虚血又は脳虚血再灌流障害の予防又は治療剤

(57) Abstract: Disclosed is a prophylactic or therapeutic agent for cerebral ischemia injury or cerebral ischemic reperfusion injury occurring in stroke such as cerebral infarction or cerebral hemorrhage, which develops its efficacy through a mechanism different from those of conventional ones and can be administered over a long period. The prophylactic or therapeutic agent comprises 6-fluoro-2',5'-dioxospiro[chroman-4,4'-imidazolidine]-2- carboxamide as an active ingredient. Particularly preferably, the compound is fidarestat, which is an optically resolved form having a (2S,4S) configuration.

(57) 要約:

本発明は、既存の治療薬とは異なる機序で有効性を示し、長期服用が可能な、脳梗塞、脳出血等の脳卒中における脳虚血障害若しくは脳虚血再灌流障害の予防又は治療薬を提供とすることを課題とする。

本発明は、6-フルオロ-2',5'- ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2- カルボキサミドを有効成分とする、脳卒中における脳虚血障害若しくは脳虚血再灌流障害の予防又は治療薬である。化合物としては、光学分割された(2S,4S)体であるフィダレストットが特に好ましい。

WO 2007/097301 A1

明 細 書

脳卒中における脳虚血又は脳虚血再灌流障害の予防又は治療剤 技術分野

[0001] 本発明は、6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドの新たな医薬用途に関するものである。

背景技術

[0002] 脳梗塞急性期患者数は約37万人と推定され、高血圧症患者、動脈硬化症患者、及び糖尿病患者の増加もあって、ますます増加している。脳梗塞、脳出血等の脳卒中の治療は、後遺症と密接な関係にある急性期における脳損傷をいかに抑えるかが重要とされる。脳虚血急性期の組織予後を限定する重要な因子は、残存血流と虚血時間である。脳損傷は脳の血流途絶による代謝障害によって起こり、虚血時間が一定限度を超えると血管内皮細胞に変化が起こり、血液脳関門が破壊されて血漿成分が細胞間隙に大量に流入する。この状態になると虚血を解消しても脳組織は元に戻らず、不可逆的な細胞死の状態となり梗塞が完成する。可逆的な状態にあるうちに血栓溶解剤などによる血行再建を行って虚血を解消すれば、脳損傷を防ぐ可能性がある。

[0003] そこで、急性期脳梗塞に対する治療として、t-PA (tissue plasminogen activator) や UK (ウロキナーゼ) 等の薬剤による血栓溶解療法が行われている。しかし、血行再建に成功しても再灌流障害が惹起され、脳血管障害を増悪させることがある。特に、血管内皮障害が進行した状態でt-PAなどが大量に投与されると、高頻度で脳出血合併症と脳梗塞増悪を来すため、血栓溶解療法の実施時期は発症から3時間以内と制限が加えられている。そのため、t-PAを享受できる患者は全脳梗塞患者の5-10%に過ぎないなど、課題が多い。t-PAなどの血栓溶解療法による血行再建療法をさらに普及させるためには、血行再建による再灌流障害をいかに軽減するかが課題とされる。最近、日本では脳虚血再灌流障害に対する治療薬としてフリーラジカルを消去するエダラボンが、「脳梗塞急性期に伴う神経症状、日常生活動作障害などの改善」を効能として承認された。しかし、本剤においても、その適用が発症後24時間以

内に限られることや、投与期間が14日以内に限られるなど、使用がかなり制限されている。

[0004] 一方、脳組織に栄養を与える頸部頸動脈又は頭蓋内主幹動脈の病変が原因で脳循環が低下、狭窄部位に血栓を形成し、この血栓が灌流域の脳組織を壊死に至らしめる脳梗塞に対し、外科的治療法が行われ始めている。具体的には、頸部頸動脈閉塞症若しくは頭蓋内主幹動脈狭窄・閉塞性病変に対する、頸動脈ステント留置術、バイパス術、又は頸部頸動脈内膜剥離術などである。しかし、これらの手術は有効なものの、手術で生じる組織片、微小血栓片が脳塞栓を形成し、新たな脳梗塞後遺症や血栓溶解後の再灌流障害を完全に防ぐことはできないという課題がある。

[0005] 本出願会社において発見された(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド(一般名:フィダレスタット)は、強力なアルドース還元酵素(AR)阻害作用を有し、長期間にわたる服用でも高い安全性を有する化合物として開発され、現在、糖尿病性神経障害治療薬として臨床試験が進められている。

[0006] 前記フィダレスタットを含むヒダントイン誘導体については、特開昭61-200991に糖尿病性神経障害に対する用途が、特開平6-135968には老化に伴う諸疾患に対する用途が、特開平7-242547には糖尿病性単純網膜症に対する用途が、特開平8-231549には糖尿病性角膜症に対する用途が、WO2005/072066には糖尿病黄斑症に対する用途が、WO2005/079792には重症糖尿病網膜症に対する用途が記載されている。また、特開平4-173791には循環器系疾患に対する用途が記載されているが、公開技報2006-500058に報告されているように、フィダレスタットには血液凝固系、循環器系に対する薬理作用がない。即ち、フィダレスタットの脳虚血障害又は脳虚血再灌流障害の予防又は治療剤としての用途については報告されていない。

[0007] 特許文献1:特開昭61-200991

特許文献2:特開平6-135968

特許文献3:特開平7-242547

特許文献4:特開平8-231549

特許文献5:WO2005/072066

特許文献6:WO2005/079792

特許文献7:特開平4-173791

非特許文献1:公開技報2006-500058

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0008] 前述のように、脳梗塞、脳出血等の脳卒中、とりわけ急性期脳梗塞における脳梗塞巣の拡大、脳浮腫、神経症状の予防又は治療については、医療現場から、有効かつ安全性の高い治療法の確立が強く求められている。特に、内科療法及び外科手術療法の安全性の面から、長期間服用が可能となる安全性の高い薬物療法の登場が強く求められているのが現状である。本発明は、このような背景を考慮してなされたものであり、既存の治療薬とは異なる機序で有効性を示し、長期服用が可能な、脳卒中における脳虚血障害若しくは脳虚血再灌流障害の予防又は治療剤を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

- [0009] そこで、本発明者らは、(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド(一般名:フィダレストット)の脳虚血障害又は脳虚血再灌流障害に対する効果を明らかにするために、汎用されているマウス中大脳動脈虚血再灌流障害モデルを用いて評価した。その結果、当該薬物が、マウス中大脳動脈虚血再灌流によってみられる神経症状、脳梗塞サイズの拡大に対して有効であることが判明した。即ち、本発明は6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド(ラセミ体も含む)を有効成分とする、脳卒中における脳虚血障害若しくは脳虚血再灌流障害の予防又は治療剤である。

- [0010] 具体的には、脳卒中としては、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、及び一過性脳虚血が挙げられる。また、脳虚血障害又は脳虚血再灌流障害としては、急性期脳梗塞に対する血栓溶解療法によって起こるもの、血腫除去術、血腫吸引術、及び脳室ドレナージから選択される外科的治療によって起こるもの、頸部頸動脈閉塞症若しくは頭蓋内主幹動脈狭窄・閉塞性病変に対する、頸動脈ステント留置術、バイパス術、又は

頸部頸動脈内膜剥離術によって起こるものが挙げられる。

[0011] また、6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドとしては、光学分割された(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド(一般名:フィダレストアット)が好ましい化合物として挙げられる。

[0012] 本発明を別の捉え方で表現すると、脳卒中における脳虚血障害若しくは脳虚血再灌流障害の予防又は治療剤を製造するための6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドの使用となる。これについても、前記剤の発明と同様に、いくつかの下位概念の発明が成立する。

発明の効果

[0013] 本発明は、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、及び一過性脳虚血等の脳卒中における脳虚血障害若しくは脳虚血再灌流障害の予防又は治療剤を提供する。特に、薬物としてフィダレストアットを使用する場合は、低用量で著しい効果を示し、長期投与が可能で、安全性の高い薬物療法を提供する。

発明を実施するための最良の形態

[0014] 以下に、本発明を更に詳細に説明する。

本発明は6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド(ラセミ体も含む)を有効成分とする、脳卒中における脳虚血障害若しくは脳虚血再灌流障害の予防又は治療剤である。具体的には、脳卒中としては、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、及び一過性脳虚血が挙げられる。また、脳虚血障害又は脳虚血再灌流障害としては、急性期脳梗塞に対する血栓溶解療法によって起こるもの、血腫除去術、血腫吸引術、及び脳室ドレナージから選択される外科的治療によって起こるもの、頸部頸動脈閉塞症若しくは頭蓋内主幹動脈狭窄・閉塞性病変に対する、頸動脈ステント留置術、バイパス術、又は頸部頸動脈内膜剥離術によって起こるものが挙げられる。本発明の脳卒中における脳虚血障害若しくは脳虚血再灌流障害の予防又は治療剤は、脳卒中によって発現する病状の中で、特に、脳梗塞部位拡大、脳浮腫、中核症状、又は神経脱落症状に有効である。

[0015] 本発明は、全てのAR阻害剤が、脳卒中における脳虚血障害若しくは脳虚血再灌

流障害の予防又は治療薬となることにも言及する。AR阻害剤としては、ヒダントイン誘導体、例えば、6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドが好ましいものとして挙げられる。中でも、光学分割された(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド(一般名:フィダレスタット)が特に好ましい。他に、AR阻害剤としては、ラニレスタット(AS-3201)、ARI-809、エパルレスタット、ゾポルレスタット、ゼナレスタット、トルレスタット、イミレスタット、ポナルレスタット、ボグリスタット、タット(WP-921)、M-160209、SG-210、NZ-314等が挙げられる。

- [0016] 本発明の網膜神経又は視神経の保護剤は、選択される化合物により異なるところはあるが、通常の製剤技術により、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤若しくはシロップ剤として経口的に、又は、点眼剤、注射剤、若しくは坐剤等として非経口的に投与することができる。製剤化については、固形剤の場合には、製剤化に際して薬理学的に認容し得る賦形剤、例えば澱粉、乳糖、精製白糖、グルコース、結晶セルロース、カルボキシセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、アラビアゴム等を用いることができ、必要であれば滑沢剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、着色剤等を配合することができる。また、液剤の場合には、安定剤、溶解助剤、懸濁化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤等を用いることができる。投与量は、選択される化合物、症状、年齢、投与方法、及び剤型等により異なるが、通常の場合には、成人に対し本発明化合物として1日当たり 0.1 - 200mg の範囲内、好ましくは 1-100mg を1日当たり1回又は数回に分けて連日投与するのが好ましい。以上の説明は、特にフィダレスタットを使用する場合に、最も好適に当てはまる。

実施例

[0017] 1. 試験方法

評価系としては、マウス急性期脳梗塞モデル、すなわちマウス中大脳動脈閉塞モデルを用いた。実験は、フィダレスタットの治療効果を評価する実験1(コントロール群とフィダレスタット投与群)、フィダレスタットの予防効果を評価する実験2(コントロール群とフィダレスタット投与群)、及び、ARの役割を評価する実験3(野生型マウス群とA

R遺伝子欠損マウス群)の3つの実験から構成される。

使用マウス(C57BL/6J系, 体重22-28g)は、ガス麻酔下、フィラメント法によって、2時間に亘り右中大脳動脈閉塞(MCAO)を施行した。その後麻酔を解除し、マウスを32℃で4-6時間、インテンシブケアシステム(ThermoCare Inc)下で保持した。評価項目としては、神経症状、脳梗塞サイズ及び脳梗塞容積を用いた。

神経症状の評価は、再灌流から22時間後、0:神経学的欠損なし(ノーマル)、1:反対側前足の伸展(軽度)、2:対側性の回転行動(中等度)、3:歩行喪失及び立ち直り反射(重度)の4つのスコアにより評価した。

脳梗塞サイズ及び脳梗塞容積の評価は次のように行った。すなわち、神経症状に対する評価後、直ちにマウス脳を摘出、6個の厚さ2mmの冠状スライス状にカットした。梗塞部位を発見するため15分間、暗室にて2%triphenyltetrazolium chloride (TTC)で染色、その後10%ホルマリン緩衝液に一晩固定した。各脳スライスの後部表面を撮影し、デジタルイメージ分析システム(NeuroLucida, MicroBrightfield Inc.)を用いて分析した。脳梗塞サイズ、脳梗塞容積(%)は間接法で計算した。

尚、フィダレスタットの投与は、治療効果を評価する実験1では再灌流15分前に2mg/kgを、予防効果を評価する実験2では閉塞30分前に10mg/kgを、コントロール群は溶媒のみを、いずれも強制胃内投与した。

[0018] 2. 結果

(1) 神経症状に対する効果

実験1, 2の結果を表1, 2に示す。フィダレスタットは、虚血再灌流後に見られる神経症状の悪化に対し、有意な効果を示した。また、実験3の結果を表3に示す。AR遺伝子欠損マウスにおいても有意な効果が示された。フィダレスタットの効果とAR遺伝子欠損の効果は同程度であった。

[0019] [表1]

神経症状 神経スコアの分布

神経スコア		0	1	2	3	(Dead)	Mean±SEM
Vehicle	(n=9)	0	1	7	1	(n=2)	2.00±0.17
Fidarestat	(n=9)	0	7	2	0	(n=2)	1.22±0.15*

* P < 0.02 (Mann Whitney test)

[0020] [表2]

神経症状 神経スコアの分布

神経スコア		0	1	2	3	Mean±SEM
Vehicle	(n=9)	0	2	7	0	1.77±0.14
Fidarestat	(n=9)	0	7	2	0	1.22±0.14*

* P=0.05 (Mann Whitney test)

[0021] [表3]

神経症状 神経スコアの分布

神経スコア		0	1	2	3	Mean± SEM
AR +/+	(n=7)	0	0	4	3	2.43 ± 0.20
AR -/-	(n=8)	0	5	3	0	1.38 ± 0.18*

* P<0.01 (Mann Whitney test)

[0022] (2) 脳梗塞サイズ及び脳梗塞容積に対する効果

実験1, 2の結果、フィダレストットは、虚血再灌流後に見られる脳梗塞サイズを有意に抑制した(図1, 2:いずれも脳スライスNo3, 4)。また、実験3のAR遺伝子欠損マウスにおいても有意な効果が示された(図3:脳スライスNo3, 4)。フィダレストットとAR遺伝子欠損の効果はほぼ同程度であった。尚、脳梗塞容積においても、同様の結果が得られた(図4, 5, 6)。

[0023] 3. 考察

フィダレストットは、マウス中大脳動脈閉塞モデルにおいて、脳虚血再灌流後に見られる神経症状、脳梗塞サイズ及び脳梗塞容積に対する有効性が確認された。このことから、フィダレストットが、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、及び一過性脳虚血等の脳卒中、とりわけ急性期脳梗塞における脳血栓又は脳梗塞による神経症状の悪化及び脳梗塞巣の拡大を予防又は治療剤となる可能性を示している。

また、本虚血再灌流モデルは、急性期脳梗塞における血栓溶解療法に類似する病態でもあり、血栓溶解療法剤による血行再建によって起こる再灌流障害である脳梗塞の増悪の予防又は治療に、フィダレストットが有効性を示すことは明らかである。

[0024] また、AR遺伝子欠損マウスにおいても、フィダレストット投与と同等の、神経症状の悪化や脳梗塞サイズ及び脳梗塞容積の拡大に対する抑制効果が見られた。この実

験事実から、これらの効果がAR阻害による効果であることがわかる。即ち、他のAR阻害剤も、脳虚血障害若しくは脳虚血再灌流障害の予防又は治療に有効性を示すことが明らかとなった。

図面の簡単な説明

- [0025] [図1]フィダレスタットの脳梗塞サイズ(治療効果)に対する効果を示す。
[図2]フィダレスタットの脳梗塞サイズ(予防効果)に対する効果を示す。
[図3]AR遺伝子欠損の脳梗塞サイズに対する効果を示す。
[図4]フィダレスタットの脳梗塞容積(治療効果)に対する効果を示す。
[図5]フィダレスタットの脳梗塞容積(予防効果)に対する効果を示す。
[図6]AR遺伝子欠損の脳梗塞容積に対する効果を示す。

請求の範囲

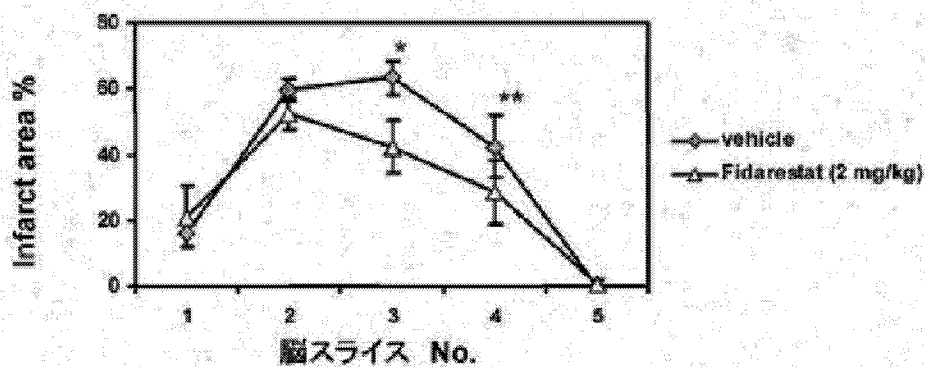
- [1] 6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドを有効成分とする、脳卒中における脳虚血障害若しくは脳虚血再灌流障害の予防又は治療剤。
- [2] 前記脳卒中が、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、又は一過性脳虚血である、請求項1に記載の予防又は治療剤。
- [3] 前記脳虚血障害又は脳虚血再灌流障害が、急性期脳梗塞に対する血栓溶解療法によって起こるものである、請求項1に記載の予防又は治療剤。
- [4] 前記脳虚血障害又は脳虚血再灌流障害が、血腫除去術、血腫吸引術、及び脳室ドレナージから選択される外科的治療によって起こるものである、請求項1に記載の予防又は治療剤。
- [5] 前記脳虚血障害又は脳虚血再灌流障害が、頸部頸動脈閉塞症若しくは頭蓋内主幹動脈狭窄・閉塞性病変に対する、頸動脈ステント留置術、バイパス術、又は頸部頸動脈内膜剥離術によって起こるものである、請求項1に記載の予防又は治療剤。
- [6] 前記6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドが、(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド(一般名:フィダレストット)である、請求項1～5のいずれかに記載の予防又は治療剤。
- [7] 脳卒中における脳虚血障害若しくは脳虚血再灌流障害の予防又は治療剤を製造するための、6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドの使用。
- [8] 前記脳卒中が、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、又は一過性脳虚血である、請求項7に記載の6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドの使用。
- [9] 前記脳虚血障害若しくは脳虚血再灌流障害が、急性期脳梗塞に対する血栓溶解療法によって起こるものである、請求項7に記載の6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドの使用。
- [10] 前記脳虚血障害若しくは脳虚血再灌流障害が、血腫除去術、血腫吸引術、及び脳

室ドレナージから選択される外科的治療によって起こるものである、請求項7に記載の6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドの使用。

- [11] 前記脳虚血障害又は脳虚血再灌流障害が、頸部頸動脈閉塞症若しくは頭蓋内主幹動脈狭窄・閉塞性病変に対する、頸動脈ステント留置術、バイパス術、又は頸部頸動脈内膜剥離術によって起こるものである、請求項7に記載の6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドの使用。
- [12] 前記6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドが、(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド(一般名:フィダレストット)である、請求項7~11のいずれかに記載の使用。

[図1]

脳梗塞サイズ



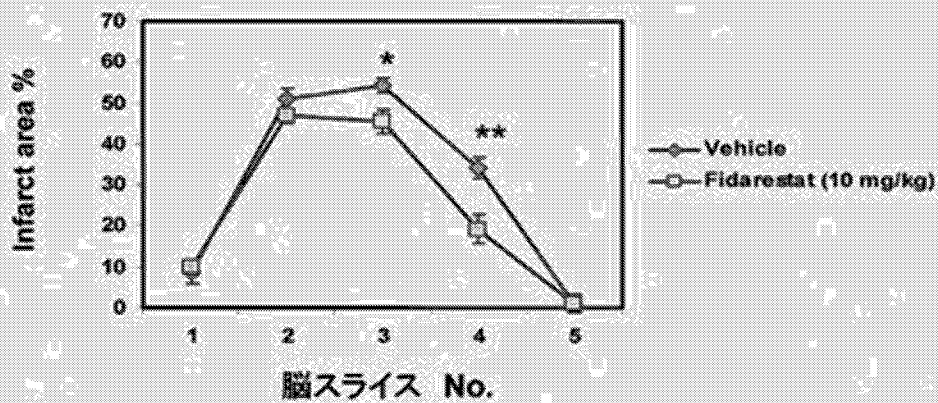
脳スライス	No	1	2	3	4	5
Vehicle	n=9	15.8 ± 2.8	58.1 ± 2.6	62.7 ± 3.4	42.4 ± 6.2	0.1 ± 0.6
2 mg/kg	n=9	20.1 ± 8.2	53.8 ± 3.0	48.1 ± 5.3*	23.9 ± 5.6**	-0.3 ± 0.4

* P < 0.04

** P < 0.05

[図2]

脳梗塞サイズ



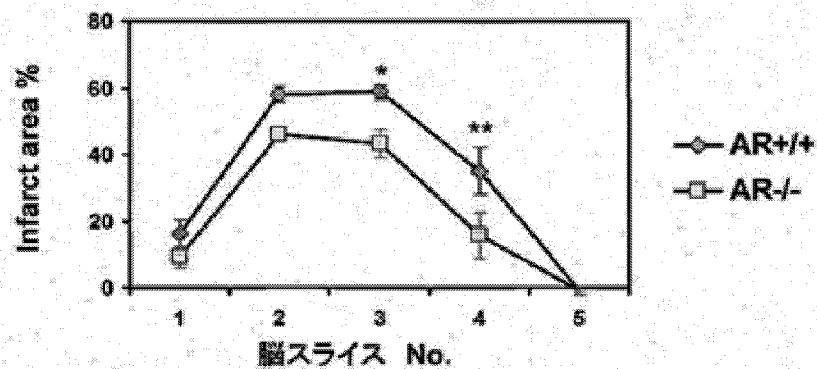
脳スライス	No	1	2	3	4	5
Vehicle	n=9	8.74 ± 2.88	50.8 ± 2.54	54.12 ± 1.88	34.05 ± 2.45	1.15 ± 2.01
10 mg/kg	n=9	9.73 ± 1.69	46.93 ± 1.86	45.55 ± 2.88*	19.15 ± 3.54**	0.95 ± 2.21

* P < 0.03

** P < 0.005

[図3]

脳梗塞サイズ

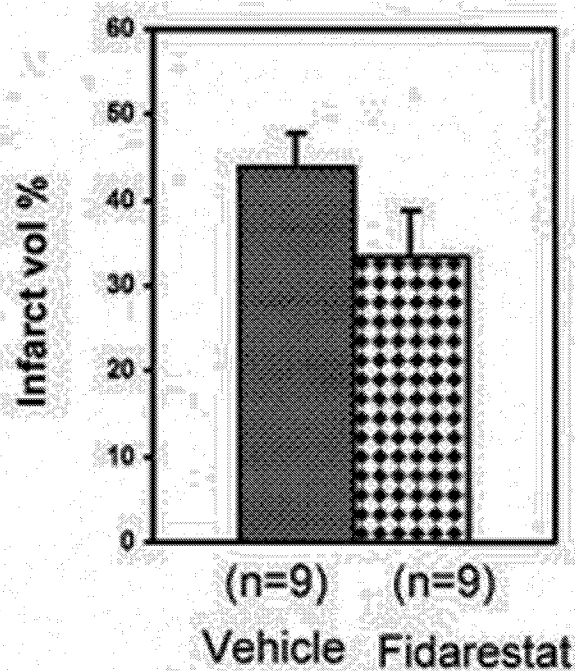


脳スライス No.	1	2	3	4	5
AR+/+ n=7	16.20 ± 3.92	57.81 ± 2.25	58.72 ± 2.11	35.02 ± 7.14	-1.07 ± 1.10
AR-/- n=8	9.02 ± 3.01	46.01 ± 2.22*	43.29 ± 4.02**	15.58 ± 6.81	-1.02 ± 0.71

* P<0.003 ** P<0.007 P=0.07

[図4]

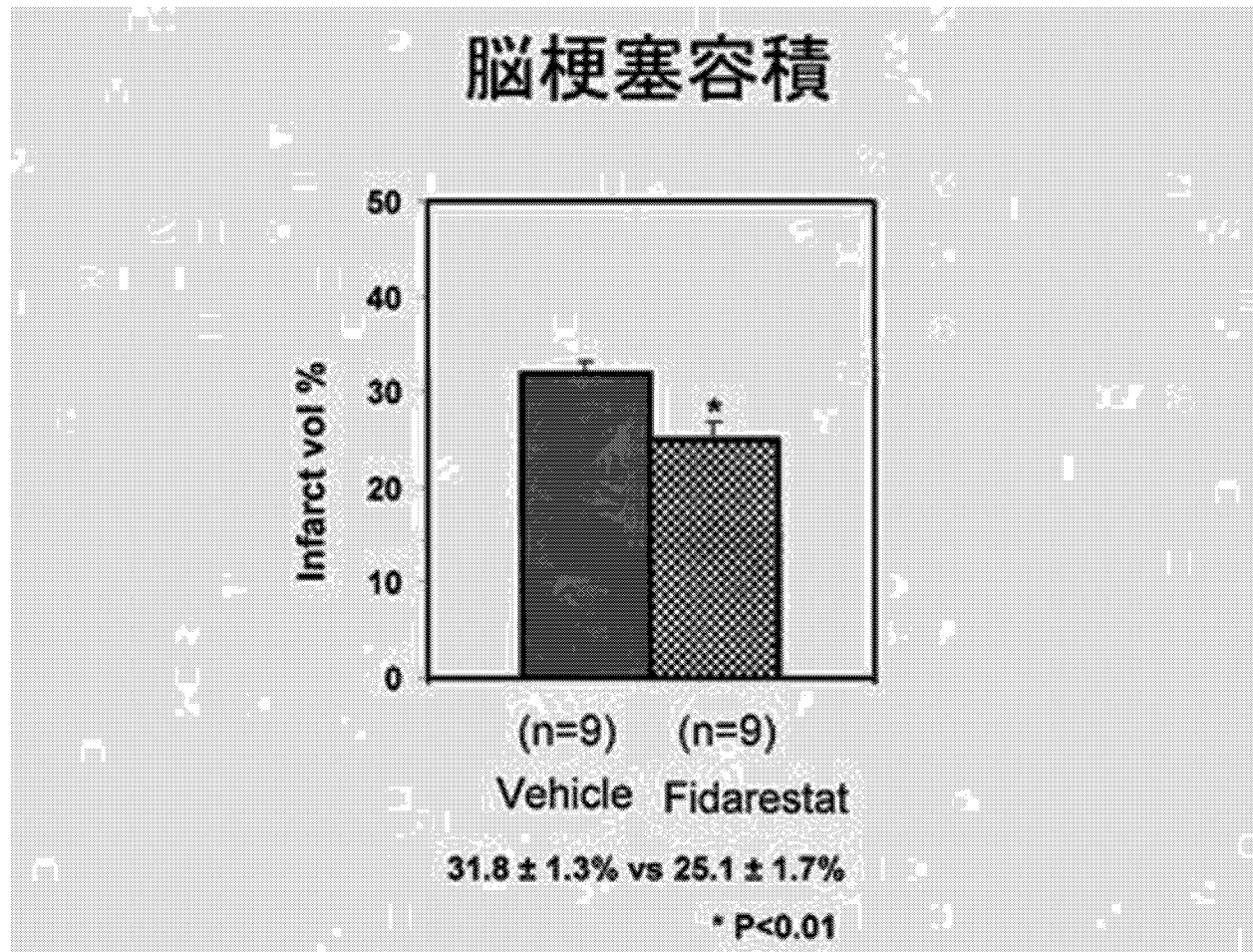
脳梗塞容積



43.4 ± 2.6% vs 33.9 ± 2.7%

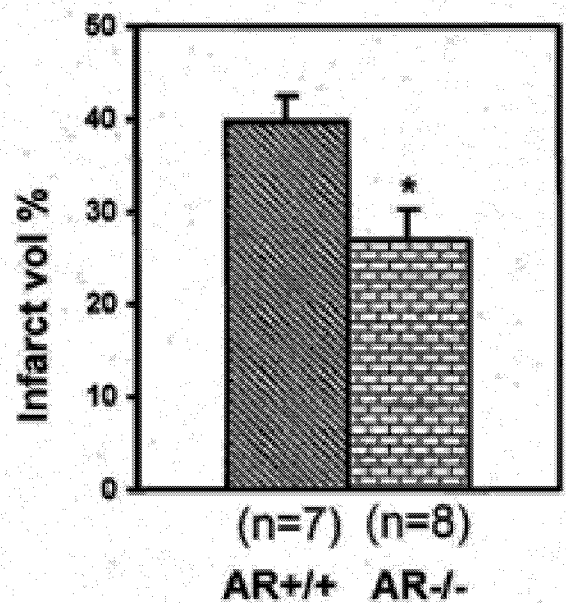
* P<0.03

[図5]



[図6]

脑梗塞容積



39.8 ± 2.8% vs 26.9 ± 3.2%

* $P < 0.02$

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/053036

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/4188(2006.01) i, A61P7/02(2006.01) i, A61P9/10(2006.01) i,
C07D491/107(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)

A61K31/4188, A61P7/02, A61P9/10, C07D491/107

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	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

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

CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2006/090699 A1 (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 31 August, 2006 (31.08.06), Claims (Family: none)	1-12
X	JP 9-316003 A (Pfizer Inc.), 09 December, 1997 (09.12.97), Full text & US 6127367 A & EP 792643 A1 & CN 1168794 A & ZA 9701717 A & AU 1501097 A & CA 2198564 A	1-12

☒ 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
10 May, 2007 (10.05.07)

Date of mailing of the international search report
29 May, 2007 (29.05.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/053036

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 4-173791 A (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 22 June, 1992 (22.06.92) Claims; page 3, upper left column; examples & EP 485219 A2	1-12
X	JP 2002-370984 A (Pfizer Products Inc.), 24 December, 2002 (24.12.02), Claims; Par. Nos. [0025] to [0028]; example 20 & US 2003/0008871 A1 & EP 1260224 A1 & HU 201738 A & AU 4068502 A & CN 1390547 A & PL 354128 A & CA 2387007 A & CZ 20021782 A & SK 7332002 A	1-12
A	WO 2002/098462 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 December, 2002 (12.12.02), Claims (Family: none)	1-12

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. A61K31/4188(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, C07D491/107(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. A61K31/4188, A61P7/02, A61P9/10, C07D491/107													
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1 9 2 2－1 9 9 6年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1 9 7 1－2 0 0 7年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1 9 9 6－2 0 0 7年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1 9 9 4－2 0 0 7年</td> </tr> </table>				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 0 7年	日本国実用新案登録公報	1 9 9 6－2 0 0 7年	日本国登録実用新案公報	1 9 9 4－2 0 0 7年		
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 0 7年												
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6－2 0 0 7年												
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4－2 0 0 7年												
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN)													
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P A</td> <td>WO 2006/090699 A1(株式会社三和化学研究所)2006.08.31, 特許請求の範囲（ファミリーなし）</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 9-316003 A(ファイザー・インコーポレイテッド)1997.12.09, 全文 & US 6127367 A & EP 792643 A1 & CN 1168794 A & ZA 9701717 A & AU 1501097 A & CA 2198564 A</td> <td>1-12</td> </tr> </tbody> </table>				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	P A	WO 2006/090699 A1(株式会社三和化学研究所)2006.08.31, 特許請求の範囲（ファミリーなし）	1-12	X	JP 9-316003 A(ファイザー・インコーポレイテッド)1997.12.09, 全文 & US 6127367 A & EP 792643 A1 & CN 1168794 A & ZA 9701717 A & AU 1501097 A & CA 2198564 A	1-12	
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											
P A	WO 2006/090699 A1(株式会社三和化学研究所)2006.08.31, 特許請求の範囲（ファミリーなし）	1-12											
X	JP 9-316003 A(ファイザー・インコーポレイテッド)1997.12.09, 全文 & US 6127367 A & EP 792643 A1 & CN 1168794 A & ZA 9701717 A & AU 1501097 A & CA 2198564 A	1-12											
☒ 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 <table border="0"> <tr> <td>「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</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「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</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「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）</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&」同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>				「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献	「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの												
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの												
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの												
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献												
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願													
国際調査を完了した日 1 0 . 0 5 . 2 0 0 7		国際調査報告の発送日 2 9 . 0 5 . 2 0 0 7											
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） 4 C 8 6 1 9 關 政立 電話番号 03-3581-1101 内線 3452											

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 4-173791 A(株式会社三和化学研究所) 1992. 06. 22, 特許請求の範囲, 第 3 頁左上欄、実施例 & EP 485219 A2	1-12
X	JP 2002-370984 A(ファイバー・プロダクツ・インク) 2002. 12. 24, 特許請求の範囲, 【0025】 - 【0028】, 実施例 20 & US 2003/0008871 A1 & EP 1260224 A1 & HU 201738 A & AU 4068502 A & CN 1390547 A & PL 354128 A & CA 2387007 A & CZ 20021782 A & SK 7332002 A	1-12
A	WO 2002/098462 A(小野薬品工業株式会社) 2002. 12. 12, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-12