

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-503267
(P2020-503267A)

(43) 公表日 令和2年1月30日 (2020.1.30)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 5
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	4 C 2 0 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-528129 (P2019-528129)
 (86) (22) 出願日 平成30年1月2日 (2018.1.2)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年5月24日 (2019.5.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2018/050009
 (87) 国際公開番号 W02018/127469
 (87) 国際公開日 平成30年7月12日 (2018.7.12)
 (31) 優先権主張番号 17150176.0
 (32) 優先日 平成29年1月3日 (2017.1.3)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 516388388
 ドンペ ファーマスーチシ ソシエタ ペ
 ル アチオニ
 イタリア国 アイ-20122 (ミラノ
) ミラノ ヴィア サン マルティエーノ
 12
 (74) 代理人 110001243
 特許業務法人 谷・阿部特許事務所
 (72) 発明者 マルチェロ アレグレッティ
 イタリア アイ-67100 ラクイラ
 ラクイラ ヴィア カンポ ディ ピレ
 (番地なし) ドンペ ファーマスーチシ
 ソシエタ ペル アチオニ内

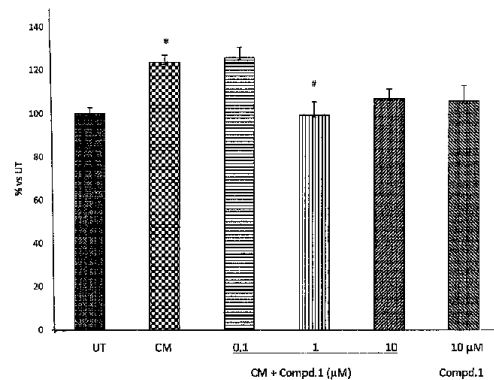
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 特定の泌尿器系障害の治療における使用のための IL-8 阻害剤

(57) 【要約】

本発明は、慢性前立腺炎 / 慢性骨盤痛症候群 (C P / C P P S) および前立腺肥大症の治療における使用のための IL-8 阻害化合物に関する。

FIGURE 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

慢性前立腺炎 / 慢性骨盤痛症候群 (C P / C P P S) および前立腺肥大症の治療および / または予防における使用のための I L - 8 阻害剤。

【請求項 2】

C X C R 1 阻害剤または C X C R 1 および C X C R 2 の二重阻害剤である、請求項 1 に記載の使用のための I L - 8 阻害剤。

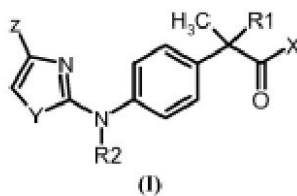
【請求項 3】

小分子、抗体またはペプチドから選択される、請求項 1 または 2 に記載の使用のための I L - 8 阻害剤。

【請求項 4】

式 (I) を有するか、その薬学的に許容可能な塩であって、

【化 1】



10

20

式中、R は水素であり；

X は O H であり；

R 2 は水素または直鎖 C₁ ~ C₄ アルキルであり；

Y は S、O および N から選択されるヘテロ原子であり；

Z は直鎖または分枝状 C₁ ~ C₄ アルキル、直鎖または分枝状 C₁ ~ C₄ アルコキシ、八口 C₁ ~ C₃ アルキルおよび八口 C₁ ~ C₃ アルコキシから選択される、

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用のための I L - 8 阻害剤。

【請求項 5】

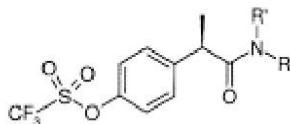
前記 I L - 8 阻害剤が (R , S) - 2 - (4 - { [4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アミノ } フェニル) プロピオン酸および (2 S) - 2 - (4 - { [4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アミノ } フェニル) プロピオン酸から選択され、好ましくはナトリウム塩である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の使用のための I L - 8 阻害剤。

30

【請求項 6】

式 (I I) を有するか、その薬学的に許容可能な塩であって、

【化 2】



40

R ' は水素であり；

R は式 S O₂ R a の残基 (式中、R a は直鎖または分枝状 C₁ ~ C₄ アルキルまたは八口 C₁ ~ C₃ アルキルである) である、

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用のための I L - 8 阻害剤。

【請求項 7】

前記 I L - 8 阻害剤が R (-) - 2 - [(4 ' - トリフルオロメタンシルホニルオキシ) フェニル] - N - メタンシルホニルプロピオンアミドであり、好ましくはそのナトリウム塩である、請求項 1 ~ 3 および 6 のいずれか一項に記載の使用のための I L - 8 阻害剤

50

。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の使用のための I L - 8 阻害剤を含む医薬組成物。

【請求項 9】

少なくとも 1 つのさらなる薬学的に活性な化合物をさらに含む、請求項 8 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の使用のための物品またはキットであって、
A) 請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の I L - 8 阻害剤、または請求項 8 に記載の医薬組成物と、

10

B) 少なくとも 1 つのさらなる薬学的に活性な化合物と、

を含み、A) および B) は、同時使用、別々の使用、または連続的使用のための、2 つに分離した配合剤である、物品またはキット。

【請求項 11】

前記さらなる薬学的に活性な化合物は、慢性前立腺炎 / 慢性骨盤痛症候群 (C P / C P P S) および前立腺肥大症の予防および治療に有用な活性化合物である、請求項 9 に記載の医薬組成物または請求項 10 に記載の使用のためのキット。

【請求項 12】

前記さらなる薬学的に活性な化合物は、抗生物質、抗炎症剤、 α - ブロッカーまたは 5 - 還元酵素阻害剤である、請求項 11 に記載の使用のための医薬組成物またはキット。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、慢性前立腺炎 / 慢性骨盤痛症候群 (C P / C P P S) および前立腺肥大症の治療における使用のための I L - 8 阻害化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

前立腺炎は、男性の膀胱の下に位置するクルミ大の腺である前立腺の炎症である。前立腺は精子と共に、精液を形成する流体を分泌する。異なる型の前立腺炎があり、そのうちの 1 つは慢性前立腺炎 / 慢性骨盤痛症候群 (C P / C P P S) である。これは最も一般的な型である。若い男性および中年男性が C P / C P P S を発症しやすいが、あらゆる年齢で起こり得る。C P / C P P S は、前立腺分泌物、尿または精液中の白血球の有無に基づき、炎症性または非炎症性に分類できる。炎症性の場合、尿、精液および前立腺から分泌される流体は感染防御細胞を含有するが、これらの流体は細菌を含まない。

30

【0003】

慢性前立腺炎 / 慢性骨盤痛症候群 (C P / C P P S) は、50 歳未満の男性に最も一般的な泌尿器系障害であるが、その原因は未だ解明されていない。この疾患はほとんど解明されておらず、かなりの罹患率を生じる、非常によく見られる男性の疾病である。それは、明らかな尿路または生殖管の感染が無い状態での生殖器または骨盤の痛みを特徴とし、泌尿器系症状または性機能障害を伴う (Luzzi GA, J Eur Acad Dermatol Venereol 2002, 16: 253 (非特許文献 1))。C P / C P P S は、前立腺炎症候群を有する患者の約 95 % に診断される (Brunner H et al, J Infect Dis 1983; 147:807 (非特許文献 2) ; Pontari MA et al J Urol 2004; 172: 839 (非特許文献 3))。

40

【0004】

その疾病の発症における炎症性サイトカインおよび抗炎症性サイトカインの役割に関する証拠が蓄積している。

【0005】

前立腺肥大症は、ヒト前立腺の一般的な加齢性の増殖性異常である。それは、移行領域内の腺および間質結節を含む尿道近傍に影響する、尿路の慢性炎症性疾患であり、結果として尿路閉塞を生じる (Lee KL et al. J Urol 2004; 172: 1784 (非特許文献 4))。

50

【0006】

前立腺肥大症（BPH）は、患者のクオリティオブライフにしばしば著しい悪影響を及ぼす。疾患が治療されずに放置された場合、重症度が進行し、再発性膀胱感染症、膀胱結石、および急性尿閉（AUR）を引き起こし、外科治療が必要となり得る。40～50歳の男性の約14%がBPHを有し、この割合は60歳以上の男性に対して43%に増加する。BPHは、勃起不全の治療を求める患者の間で、高血圧および糖尿病と同じくらい高頻度で見られる。BPHのクオリティオブライフへの影響は、睡眠不足、不安、移動性の低下、レジャー活動および通常の日活動への支障、および幸福感の低下を含む。3つの症状がBPHを有する男性におけるAURのリスクの上昇に関連する：尿流の勢いの低下、残尿感、および直腸診における肥大した前立腺（Kirby RS et al, Urology, 2000; 56: 3（非特許文献5））。

10

【0007】

多種多様な薬学および非薬学治療が研究されてきたが、ほとんどは限られた有効性を有する（Strauss AC et al, Nat Rev Urol, 2010; 7:127（非特許文献6））。症状のある患者の10%未満が培養可能な細菌を尿路に有することが一般的に受け入れられているにも関わらず、長期間の抗生物質がCP/CPPS治療の中心であった。前立腺の限局性炎症を有する患者は、シクロオキシゲナーゼ（COX）阻害剤に基づく抗炎症治療の恩恵を得る一方、自己免疫機序がある場合、例えばプレドニゾンとレボフロキサシンの組み合わせのような、コルチコステロイド治療の使用は魅力的な選択肢である。ほとんどの場合において、CP/CPPS症状の改善が現れる。例えば - ブロッカーおよび5 - 還元酵素阻害剤のような他の薬がBPHを有する患者の治療に一般的に使用される。なぜなら、膀胱平滑筋の過活動の阻害および尿量を増やすことが可能であり、ならびに、最近では細胞増殖の阻害および前立腺のアポトーシスの誘導に関係があるとされているためである（Yun AJ et al, Med Hypotheses, 2006; 67:392（非特許文献7）；Anglin IE et al, Prostate Cancer Prostatic Dis, 2002; 5:88（非特許文献8））。多くの他の治療がCP/CPPSおよびBPH患者で研究されており、ほとんどが様々な結果を示す。

20

【0008】

ケモカインは、7回膜貫通型Gタンパク質共役受容体（7TM-GPCR）ファミリーに属するレセプターとの相互作用を通して作用を発現する、走化性サイトカインの大きなファミリーを構成する。ケモカイン系は、基本的な恒常性および炎症性白血球の運動の調整と制御に必要不可欠である。多くの細胞のタイプがケモカインレセプターを発現する；それらは内皮細胞、平滑筋細胞、間質細胞、ニューロンおよび上皮細胞を含む。

30

【0009】

走化性因子の中で、インターロイキン-8（IL-8；CXCL8）がPMN（多形核好中球）動員の主要なメディエーターと考えられており、乾癬、関節リウマチ、慢性閉塞性肺疾患、および移植臓器における再灌流障害を含む、一部の病理に関与している（Griffin et al, Arch Dermatol 1988, 124: 216（非特許文献9）；Fincham et al, J Immunol 1988, 140: 4294（非特許文献10）；Takematsu et al, Arch Dermatol 1993, 129: 74（非特許文献11）；Liu et al, 1997, 100:1256（非特許文献12）；Jeffery, Thora x 1998, 53: 129（非特許文献13）；Pesci et al, Eur Respir J. 1998, 12: 380（非特許文献14）；Lafer et al, Br J Pharmacol. 1991, 103: 1153（非特許文献15）；Romson et al, Circulation 1993, 67: 1016（非特許文献16）；Welbourn et al, Br J Surg. 1991, 78: 651（非特許文献17）；Sekido et al, Nature 1993, 365, 654（非特許文献18））。

40

【0010】

インターロイキン-8の生物学的活性は、7TM-GPCRファミリーに属するCXCR1およびCXCR2のレセプターの相互作用により仲介されており、それらのレセプターはヒトのPMN表面に発現する。その2つのヒトのレセプターは高度に相同性であり（77%のアミノ酸同一性）、最大の相違点は3つの領域：N末端（リガンド結合領域）、第4の膜貫通ドメインおよびC末端（Lee et al, J Biol Chem 1992, 267: 16283（非特

50

許文献 19)) に集中している。

【 0 0 1 1 】

ヒトの CXCR1 が極めて選択的であり、2つのケモカイン、IL-6 および IL-8 のみに高い親和性で結合し、IL-8 に対してより高い親和性を示す (Wolf et al, Eur J Immunol 1998, 28: 164 (非特許文献 20)) 一方、ヒトの CXCR2 はより無差別なレセプターであり、上記の2つのレセプターに加えて、例えば IL-1、IL-2、IL-3、IL-5 および IL-7 のような多くの異なるサイトカインおよびケモカインと結合する (Chapman et al., Pharmacology & Therapeutics 121 (2009) 55 (非特許文献 21))。したがって、CXCR2 は多くの異なるメディエーターの活性を仲介する。

【 0 0 1 2 】

両レセプターに対して、活性化後、サブユニットに分離してエフェクター分子を刺激するヘテロ三量体Gタンパク質複合体との会合を引き起こし、それにより、ホスホリパーゼCを活性化させ、細胞内情報伝達物質であるジアシルグリセロールおよびイノシトール1,4,5-三リン酸の生成をもたらす、C末端の特定の残基のリン酸化により、その応答は制御される。

【 0 0 1 3 】

CXCL8の活性化後、CXCR1 および CXCR2 は、レセプターの内在化により脱感作および下方制御される (Richardson et al, J Biol Chem 1998; 273: 23830 (非特許文献 22); Richardson et al, J Immunol. 2003, 170: 2904 (非特許文献 23); Preumont et al, Annu Rev Physiol 2007, 69: 511 (非特許文献 24))。

【 0 0 1 4 】

CXCR1 および CXCR2 は2つの主要なメカニズムを通してリン酸化される: プロテインキナーゼC依存性機構およびGRK (GPCRキナーゼ) 依存性機構である。例えば、CXCR1のC末端尾部のリン酸化は、走化性およびレセプターの内在化のようなプロセスを必要とする。CXCR1 および CXCR2 の2つのレセプターは、異なるGRKアイソフォームとの相互作用を通じて、細胞内の異なる経路に結び付けられることが明らかとなっている。特に、CXCR1 は大部分はGRK2と共役する一方で、CXCR2 はGRK6と相互作用してレセプターの感作および輸送を負に調節し、結果として細胞のシグナル伝達および血管新生に作用する (Raghuwanshi et al, J Immunol 2012, 189: 2824 (非特許文献 25))。IL-8の活性化において、細胞表面では、CXCR1 はゆっくりと内在化する (60分後に45%) が急激に回復し (90分後に100%)、一方CXCR2 は急激に内在化する (10分後に95%) がゆっくりと回復する (90分後に35%) (Richardson et al, J Immunol 2003, 170: 2904 (非特許文献 23); Chuntharapai et al, J Immunol 1995, 1995, 155: 2587 (非特許文献 26))。この差異は、呼吸バーストおよびエンドサイトーシス後のシグナルを含む、特定の白血球応答を活性化するための2つのレセプターの能力において、重要であると考えられている。2つのレセプターが類似のGタンパク質を通じてシグナル伝達するという証拠にも関わらず、シグナル伝達カスケードの活性化においてCXCR1 および CXCR2 の間に著しい差異があり、これらは多様な機能を識別する。例えば、CXCR1を阻害し、CXCR2を阻害しないことにより、PMNによるスーパーオキシドアニオン産生の減少が起こり、これは酸化的破壊におけるCXCR1の極めて重要な役割を示す (Jones et al, J Biol Chem 1997, 272: 16166 (非特許文献 27); Jones et al, PNAS USA 1996, 93: 6682 (非特許文献 28))。加えて、CXCR1 はPLD1 (ホスホリパーゼD1) を活性化する一方、CXCR2 は、ホスファチジルコリンからホスファチジン酸およびコリンへの加水分解を触媒するPLD2 (ホスホリパーゼD2) の活性化を仲介する (Palicz et al, J Biol Chem 2001, 276: 3090 (非特許文献 29))。

【 0 0 1 5 】

泌尿器系障害におけるIL-8の役割について、多くの研究がされている。

【 0 0 1 6 】

国際公開第2010/078403号 (特許文献 1) は、IL-8を含む多くのサイト

10

20

30

40

50

カイン、ケモカインおよび成長因子が泌尿器系障害の患者の尿中に増加することを明らかにし、尿中で濃度が上昇したこれらのタンパク質の同定が、診断ツールとして使用できると仮説を立てている。この文献において、多種にわたるタンパク質が泌尿器系病理の潜在的なバイオマーカーとして同定されており、これらの全てが炎症のメディエーターとしてよく知られている。

【0017】

Jiangらは、IC/PBSの患者において、対照と比較して、血清C反応性タンパク質および神経成長因子(NGF)だけでなく、IL-1、IL-6、TNF-およびIL-8を含む炎症性サイトカインおよびケモカインの濃度が増加することを明らかにしている(PlosOne 2013, 10: e76779(非特許文献30))。上記の文献は、IC/PBSが、患者の尿または血清における、IL-8を含む多くの炎症のメディエーターの存在と関係することを示しているが、疾患の発症および進行におけるこれらのメディエーターのそれぞれの特定の役割に関しては何ら示されていない。さらに、この文献は、泌尿器系障害の発症および/または進行における、同定した潜在的マーカーを阻害する効果について、いかなる情報もない。

10

【0018】

いくつかの文献は、IL-8およびCXCR1が尿路の健康の維持において重要な役割を有することを示唆するデータを開示している。

【0019】

実際、IL-8が尿路上皮の保護的作用を発揮すること、および膀胱における低いIL-8発現レベルが、異なる泌尿器系障害の病態生理の原因であることが示されている(Tseng-Rogenski et al, Am J Physiol Renal Physiol 2009, 297: F816-F821(非特許文献31))。

20

【0020】

IL-8に関して、上記の文献は、このケモカインおよび、特にCXCR1レセプターを介したその作用が正常な尿路上皮細胞の生存において重要な役割を果たし、膀胱におけるIL-8およびCXCR1の発現レベルの低下が泌尿器系障害の病態生理の一因となることを示唆している。

【先行技術文献】

【特許文献】

30

【0021】

【特許文献1】国際公開第2010/078403号

【特許文献2】国際公開第2010/031835号

【特許文献3】国際公開第2005/090295号

【非特許文献】

【0022】

【非特許文献1】Luzzi GA, J Eur Acad Dermatol Venereol 2002, 16: 253

【非特許文献2】Brunner H et al, J Infect Dis 1983; 147:807

【非特許文献3】Pontari MA et al J Urol 2004; 172: 839

【非特許文献4】Lee KL et al. J Urol 2004; 172: 1784

40

【非特許文献5】Kirby RS et al, Urology, 2000; 56:3

【非特許文献6】Strauss AC et al, Nat Rev Urol, 2010; 7:127

【非特許文献7】Yun AJ et al, Med Hypotheses, 2006; 67:392

【非特許文献8】Anglin IE et al, Prostate Cancer Prostatic Dis, 2002; 5:88

【非特許文献9】Griffin et al, Arch Dermatol 1988, 124: 216

【非特許文献10】Fincham et al, J Immunol 1988, 140: 4294

【非特許文献11】Takematsu et al, Arch Dermatol 1993, 129: 74

【非特許文献12】Liu et al, 1997, 100:1256

【非特許文献13】Jeffery, Thorax 1998, 53: 129

【非特許文献14】Pesci et al, Eur Respir J. 1998, 12: 380

50

- 【非特許文献 1 5】Lafer et al, Br J Pharmacol. 1991, 103: 1153
- 【非特許文献 1 6】Romson et al, Circulation 1993, 67: 1016
- 【非特許文献 1 7】Welbourn et al, Br J Surg. 1991, 78: 651
- 【非特許文献 1 8】Sekido et al, Nature 1993, 365, 654
- 【非特許文献 1 9】Lee et al, J Biol Chem 1992, 267: 16283
- 【非特許文献 2 0】Wolf et al, Eur J Immunol 1998, 28: 164
- 【非特許文献 2 1】Chapman et al., Pharmacology & Therapeutics 121 (2009) 55
- 【非特許文献 2 2】Richardson et al, J Biol Chem 1998; 273: 23830
- 【非特許文献 2 3】Richardson et al, J Immunol. 2003, 170: 2904
- 【非特許文献 2 4】Premont et al, Annu Rev Physiol 2007, 69: 511 10
- 【非特許文献 2 5】Raghuwanshi et al, J Immunol 2012, 189: 2824
- 【非特許文献 2 6】Chuntharapai et al, J Immunol 1995, 1995, 155: 2587
- 【非特許文献 2 7】Jones et al, J Biol Chem 1997, 272: 16166
- 【非特許文献 2 8】Jones et al, PNAS USA 1996, 93: 6682
- 【非特許文献 2 9】Palicz et al, J Biol Chem 2001, 276: 3090
- 【非特許文献 3 0】PlosOne 2013, 10: e76779
- 【非特許文献 3 1】Tseng-Rogenski et al, Am J Physiol Renal Physiol 2009, 297: F816-F821
- 【非特許文献 3 2】Jie Jack, Expert Opinion Ther. Patents, 2001, 11(12), p. 1905-1910 20
- 【非特許文献 3 3】Chao J. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17, 2007, p. 3778-3783
- 【非特許文献 3 4】Busch-Petersen J. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2006, 6, p. 1345-135
- 【非特許文献 3 5】Allegretti et al, Immunology Letters 2012, Vol. 145, p. 68-78
- 【非特許文献 3 6】Bertini R. et al, Br J Pharmacol 2012, 165(2):436-54
- 【非特許文献 3 7】Chery nee King N, J Ass Chartered Physiotherapists Women ' s Health 2013, 112:41-4
- 【非特許文献 3 8】Furuya R et al., Urology. 2007, 70:922-6
- 【非特許文献 3 9】Remington, "The Science and Practice of Pharmacy", 21st ed. (Lippincott Williams and Wilkins) 30
- 【非特許文献 4 0】Debelec-Butuner et al, Mol. Carcinogen. 2014, 53:85-97
- 【非特許文献 4 1】Gomes et al, J. Biochem. Biophys. Methods 2005, 65:45-80
- 【非特許文献 4 2】Zhang et al, Scand J Immunol 2011, 73:546-553
- 【非特許文献 4 3】Zhang et al, Prostate 2012, 72:90-99
- 【非特許文献 4 4】Wang et al, Int Urol Nephrol 2015, 47:307-316
- 【非特許文献 4 5】Rudick et al, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008, 294:R1268-1275
- 【非特許文献 4 6】Tatemichi et al, J Urol 2006, 176:1236-1241
- 【非特許文献 4 7】Gratzke et al, Eur Urol 2010, 57:1093-1100 40
- 【非特許文献 4 8】Streng et al, Eur Urol 2008, 53:391-399
- 【発明の概要】
- 【発明が解決しようとする課題】
- 【0023】
- 驚くべきことに、本出願人は、先行技術の教示とは反対に、IL-8阻害剤が慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群(CP/CPPS)および前立腺肥大症の治療および/または予防において有用であることを新たに見出した。
- 【課題を解決するための手段】
- 【0024】
- したがって、本発明の第1の目的は、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群(CP/CPP 50

S) および前立腺肥大症の治療および/または予防における使用のための I L - 8 阻害剤、好ましくは抗体又は小分子である。

【0025】

本発明の第2の目的は、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群(CP/CPPS)および前立腺肥大症の治療および/または予防用の医薬の調製のための、上で定義した前記 I L - 8 阻害剤の使用である。

【0026】

本発明の第3の目的は、対象者における慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群(CP/CPPS)および前立腺肥大症の治療および/または予防の方法であって、それを必要とする対象者に治療上有効な量の前記 I L - 8 阻害剤を投与するステップを含む。

10

【0027】

本発明の第4の目的は、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群(CP/CPPS)および前立腺肥大症の治療および/または予防における使用のための医薬製剤であって、(a) 上で定義した I L - 8 阻害剤および (b) 1つまたは複数のさらなる薬学的に活性な化合物を含む。

【0028】

本発明の第5の目的は、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群(CP/CPPS)および前立腺肥大症の治療および/または予防における使用のためのキットであって、同時使用、別々の使用、または連続的使用のための上で定義した I L - 8 阻害剤および1つまたは複数の薬学的に活性な化合物を含む。

20

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1】図1は、実施例1に記載するとおり、投与量0.1、1および10 μMの化合物1で24時間処理し、次に馴化培地(CM)を与えたRWPE-1細胞における酸化ストレス測定を示す。グラフは、異なる処理条件における合計ROSおよびRNS産生のレベルを示す。データは、未処置群に対するパーセンテージ(UTに対する%)の平均値±SEMとして表す。UTに対して^{*}p < 0.05; CMに対して# p < 0.05 (Bonferroniポストホックテストを用いた一元配置ANOVA)。

【図2】図2は、実施例2に記載するとおり、腹部の機械的閾値に対する、20 mg/kgの用量で投与されたビヒクル(A)および化合物1(化合物1、B)の経口投与の効果を示し、グラムで表される。グラフは、異なる3つの時点: 免疫化前の値(プレ); 免疫化後16日の値(D16); 免疫化後26日の値(D26)での測定値を示す。データは平均±SEを示す。プレに対して^{***}p < 0.001 (ノンパラメトリックKruskal-Wallisテスト後のDunnの多重比較ポストテスト); ビヒクルに対して# p < 0.05 (Welchの補正を用いた対応のないt検定)。

30

【図3】図3は、実施例2に記載するとおり、免疫化後16日目(D16)および免疫化後26日目(D26)での、力をグラムで表す腹部の機械的閾値に対する、20 mg/kgの用量で投与されたビヒクルおよび化合物1の経口投与の効果を示す。それぞれの動物に対して、D16およびD26の免疫化後逃避閾値の値が、それぞれの免疫化前のベースライン閾値の値から引かれている。データは平均±SEとして表す。ビヒクルに対して^{*}p < 0.05 (対応のないスチューデントのt検定)。

40

【図4】図4は、実施例3に記載するとおり、mLで表される残尿量(PVR)に対する、20 mg/kgの用量で投与されたビヒクルおよび化合物1の経口投与の効果を示す。データは、対照群、ビヒクル群および化合物1群の排尿後の残量を示す。データは平均±SDとして表す。対照に対して^{*}p < 0.05 (Tukeyの多重比較ポストテストを用いた一元配置ANOVA)。

【図5】図5は、実施例3に記載するとおり、圧力/時間曲線(AUC)下の面積として測定した膀胱筋過活動の定量に対する、20 mg/kgの用量で投与されるビヒクルおよび化合物1の経口投与の効果を示し、cmH₂O/secで表す。データは、対照、ビヒクルおよび化合物1のAUCの値を示す。データは平均±SDで表す。対照に対して^{**}

50

$p < 0.01$ (Tukeyの多重比較ポストテストを用いた一元配置ANOVA)。

【発明を実施するための形態】

【0030】

実施例の項で詳細に開示するように、IL-8の活性を阻害する小分子は、驚くべきことに、*in vivo*において、慢性前立腺炎および前立腺肥大症の実験動物モデルにおいて治療効果を示した。

【0031】

したがって、本発明の第1の目的は、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群(CP/CPPS)および前立腺肥大症の治療および/または予防における使用のためのIL-8阻害剤である。

【0032】

本出願によれば、用語「IL-8阻害剤」は、IL-8の生物学的活性を部分的に、または全体的に阻害することのできるあらゆる化合物を意味する。そのような化合物は、IL-8の発現または活性を減少させることにより、またはIL-8レセプターの活性化による細胞内シグナル伝達のトリガーを阻害することにより、作用できる。後者の場合、そのような化合物は好ましくはアロステリック阻害剤、あるいはCXCR1レセプターもしくはCXCR1およびCXCR2の両方のレセプターの拮抗薬である。好ましくは、前記IL-8阻害剤は、低マイクロモルまたはナノモル範囲の濃度で、IL-8により誘導されるPMNの走化性を阻害することができる。

【0033】

本発明の好ましい実施形態によれば、前記IL-8阻害剤はCXCR1阻害剤であり、より好ましくはCXCR1/CXCR2二重阻害剤である。

【0034】

本発明のさらに好ましい実施形態によれば、前述の実施形態とも組み合わせて、前記IL-8阻害剤は抗体、ペプチドまたは小分子阻害剤である。

【0035】

現在まで、小分子、ペプチドおよび抗体のような、いくつかのIL-8阻害剤が開示されており、それらの多くは現在臨床試験中であるか、治療に用いられている。すなわち、SK&F 83589、SB225002 (Jie Jack, Expert Opinion Ther. Patents, 2001, 11(12), p. 1905-1910 (非特許文献32))、C(4)-アルキル置換フラニルシクロブテンジオン (Chao J. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17, 2007, p. 3778-3783 (非特許文献33))、ならびにGlaxoSmithKline、AstraZeneca、PfizerおよびSchering-Ploughから入手できる異なる小分子である (Busch-Petersen J. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2006, 6, p. 1345-135 (非特許文献34) および Allegretti et al, Immunology Letters 2012, Vol. 145, p. 68-78 (非特許文献35))。

【0036】

IL-8の小分子阻害剤の中で、本発明による好ましい化合物は1,3-チアゾール-2-イルアミノフェニルプロピオン酸誘導体、2-フェニルプロピオン酸誘導体およびこれらの薬学的に許容可能な塩である。

【0037】

好ましい一実施形態によれば、前記2-フェニルプロピオン酸誘導体は式(I)の化合物であり、

式中、

R1は水素であり；

XはOHであり；

R2は水素または直鎖C₁~C₄アルキルであり；

YはS、OおよびNから選択されるヘテロ原子であり；

Zは直鎖または分枝状C₁~C₄アルキル、直鎖または分枝状C₁~C₄アルコキシ、ハロC₁~C₃アルキルおよびハロC₁~C₃アルコキシから選択される。

10

20

30

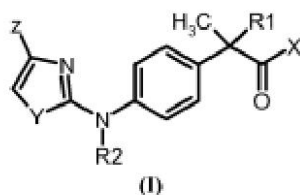
40

50

好ましくは、ZはCF₃である。

【0038】

【化1】



10

【0039】

より好ましくは、前記式(I)の化合物は、S配置の、フェニルプロピオン基のキラル炭素原子を有する。

【0040】

本発明による特に好ましい式(I)の化合物は、(R, S)-2-(4-{[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ}フェニル)プロピオン酸または(2S)-2-(4-{[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ}フェニル)プロピオン酸、およびそれらの薬学的に許容可能な塩から選択され、好ましくはナトリウム塩である。本発明による最も好ましい2-アリアルプロピオン酸誘導体は、(2S)-2-(4-{[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ}フェニル)プロピオン酸のナトリウム塩である(以下、化合物1と記載する)。

20

【0041】

式(I)の化合物は国際公開第2010/031835号(特許文献2)に開示されており、その合成方法、IL-8阻害剤としての作用、ならびに一過性脳虚血、水疱性類天疱瘡、関節リウマチ、特発性繊維症、糸球体腎炎、および虚血および再灌流に生じる損傷などの、IL-8依存性病理の治療における使用が開示されている。化合物1はそこに明確に記載されており、その文献の化合物(3a)に対応する。

【0042】

本発明者らは、化合物1の薬物動態プロファイルを調査し、これが慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群(CP/CPPS)および前立腺肥大症のような泌尿器系障害における使用に対して特に有利であることを見出した。

30

【0043】

実際、実施例の項に示すように、化合物1は急速な吸収を示し、最高血漿中濃度(C_{max})に到達する。

【0044】

また別の好ましい実施形態によれば、前記2-フェニルプロピオン酸誘導体は式(II)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩であり、

40

式中、

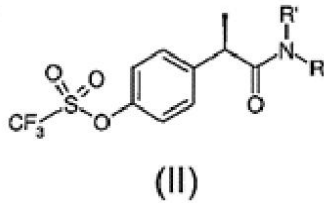
R'は水素であり；

Rは式SO₂R_aの残基であって、R_aは直鎖または分枝状C₁~C₄アルキルまたは八口

C₁~C₃アルキルである。

【0045】

【化 2】



【0046】

より好ましくは、前記式 (II) の化合物は、R 配置の、フェニルプロピオン基のキラル炭素原子を有する。

10

【0047】

さらにより好ましくは、前記式 (II) の化合物は R (-) - 2 - [(4' - トリフルオロメタンスルホニルオキシ) フェニル] - N - メタンスルホニルプロピオンアミドまたはその薬学的に許容可能な塩であり、好ましくはナトリウム塩である。最も好ましい前記式 (II) の化合物は、R (-) - 2 - [(4' - トリフルオロメタンスルホニルオキシ) フェニル] - N - メタンスルホニルプロピオンアミドのナトリウム塩である (以下、化合物 2 と記載する)。

【0048】

式 (II) の 2 - (R) - フェニルプロピオン酸誘導体は国際公開第 2005/090295 号 (特許文献 3) に開示されている; その合成方法、IL - 8 阻害剤としての活性、ならびに、乾癬、潰瘍性結腸炎、黒色腫、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、水疱性類天疱瘡、関節リウマチ、特発性繊維症、糸球体腎炎および虚血および再灌流により起こる損傷のような病理の治療におけるそれらの使用もまた記載されている。

20

【0049】

化合物 2 もまたそこに明確に開示されており、上記文献の化合物 (1a) に対応する。化合物 2 は、強力で選択的な CXCR1 / CXCR2 非競合的アロステリック阻害剤である (Bertini R. et al, Br J Pharmacol 2012, 165(2):436-54 (非特許文献 36))。

【0050】

本発明の第 2 の目的は、慢性前立腺炎 / 慢性骨盤痛症候群 (CP / CPPS) および前立腺肥大症の治療および / または予防用の医薬の調製のための上で既に定義した IL - 8 阻害剤の使用である。

30

【0051】

本発明の第 3 の目的は、対象者における慢性前立腺炎 / 慢性骨盤痛症候群 (CP / CPPS) および前立腺肥大症の治療および / または予防の方法であり、それらを必要とする対象者に、治療上有効な量の上で既に定義した IL - 8 阻害剤を投与するステップを含む。

【0052】

本明細書で使用する場合、「治療上有効な量」は疾患の治療または予防の達成に十分な量を意味する。有効な量の決定は、望まれる効果の達成に基づいて、当業者の能力の範囲内で行われてよい。有効な量は、これに限定されないが、対象者の体重および / または、疾患の程度または対象者が苦しむ望ましくない状態を含む因子によって決まるであろう。本明細書で使用される場合、用語「治療」および「予防」は、患者が依然として基礎疾患に苦しんでいるかもしれないという事実に関わらず、処置される障害または、それらに関連する 1 つまたは複数の症状の根絶 / 改善または予防 / 発症の遅延をそれぞれ意味する。

40

【0053】

本発明の第 4 の目的は、慢性前立腺炎 / 慢性骨盤痛症候群 (CP / CPPS) および前立腺肥大症の治療および / または予防における使用のための、薬学的に好適な賦形剤と共に上で定義した IL - 8 阻害剤を含む医薬組成物である。

【0054】

50

好ましくは、前記医薬組成物は、少なくとも1つのさらなる薬学的に活性な化合物を含む。

【0055】

本発明の第5の目的は、物品またはキットであって；

A) 慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群(CP/CPPS)および前立腺肥大症の治療および/または予防における使用のための、上で定義したIL-8阻害剤または上で定義した医薬組成物と、

B) 少なくとも1つのさらなる薬学的に活性な化合物と、

を含み、A)およびB)は同時使用、別々の使用または連続的使用のための、2つに分離した配合剤である。

10

【0056】

本発明の第4または第5の目的の好ましい一実施形態によれば、前記医薬組成物またはキットのさらなる薬学的に活性な化合物は、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群(CP/CPPS)および前立腺肥大症の予防および治療に有用な活性化合物である。

【0057】

好ましくは、この実施形態によれば、前記さらなる薬学的に活性な化合物は、抗生物質、抗炎症剤、ブロッカーおよび5-還元酵素阻害剤から選択される。

【0058】

好ましい実施形態において、前記抗生物質は、シプロフロキサシン、ミノサイクリン、レバキン、ロメフロキサシン、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、キノロン系およびマクロライド系から選択され、より好ましくは、ミノサイクリン、ロメフロキサシン、エリスロマイシンおよびシプロフロキサシン、レバキン、ロメフロキサシンから選択される。

20

【0059】

さらに好ましい実施形態において、前記抗炎症剤は、ケトプロフェン、イブプロフェンおよびニメスリドなどのNSAID、またはプレドニゾンなどのコルチコステロイドから選択され、より好ましくはケトプロフェン、ニメスリドおよびプレドニゾンから選択される。

【0060】

好ましくは、前記ブロッカーはドキサゾシン、テラゾシン、タムスロシンおよびアルフゾシンから選択され、より好ましくはドキサゾシンおよびテラゾシンから選択される。

30

【0061】

好ましくは、前記5-還元酵素阻害剤はフィナステリドである。

【0062】

さらなる目的によれば、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群(CP/CPPS)および前立腺肥大症の治療および/または予防における使用のための本発明の医薬組成物は、筋筋膜トリガーポイント治療および経尿道的マイクロ波温熱療法から選択される、非薬学的治療を伴う(Chery nee King N, J Ass Chartered Physiotherapists Women's Health 2013, 112:41-4(非特許文献37); Furuya R et al., Urology. 2007, 70:922-6(非特許文献38))。

40

【0063】

本発明の目的のために、本発明によるIL-8阻害剤は、錠剤、カプセル、シロップなど、好ましくは放出制御製剤の形態での経口製剤による使用、もしくは、好ましくは静脈内投与または筋肉内投与に好適な滅菌溶液の形態での非経口投与による使用に好適な医薬組成物に製剤化される。医薬組成物は、例えばRemington, "The Science and Practice of Pharmacy", 21st ed. (Lippincott Williams and Wilkins)(非特許文献39)に記載されているような、従来の方法により調製することができる。

【0064】

好ましくは、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩の量は、上述の投与形態のいずれにおいても、10~30mgの化合物または塩/kg体重が提供できるような量であり

50

、一方化合物 2 またはその薬学的に許容可能な塩の量は 200 ~ 300 mg の化合物または塩 / kg 体重が提供できるような量である。いずれの場合においても、投与計画および投与される薬剤の量は、ヒトの薬物動態に従って医者により決定されるであろう。

【0065】

本発明は、以下の実施例の欄において、より詳細にさらに説明されるであろう。

【実施例】

【0066】

(実施例 1)

前立腺炎の *in vitro* 炎症性モデルにおける化合物 1 のキャラクタリゼーション
in vitro 炎症性前立腺炎モデルにおける化合物 1 のキャラクタリゼーションと
いう目的のために、ヒト前立腺の正常細胞 RWPE - 1 (ATCC、lot 番号 618
40713) を活性化マクロファージと接触させる；結果として、それは反応性の酸素種
および窒素種の産生を高める炎症性の微小環境を誘導する (Debelec-Butuner et al, Mol
. Carcinogen. 2014, 53:85-97 (非特許文献 40))。

10

【0067】

50,000 cell / ml で播種したヒト U - 937 単球 (ATCC、lot 番号
61795631) をホルボールアセテート (16 mM)、16 時間で分化させた。サイト
カイン産生を促進させるために、リポポリサッカライド (LPS) を加え (10 ng /
ml、24 時間)、馴化培地 (CM) を回収した。

20

【0068】

24 時間の培養後、RWPE - 1 細胞を化合物 1 (0.1、1 および 10 μ M) で処理
し、次に活性化 U - 937 由来の CM に曝した。3 時間後、活性酸素種 (ROS) および
活性窒素種 (RNS) を、2', 7' - ジクロロジヒドロフルオレセインジアセテート (D
CFH - DA) アッセイの手法により定量的に測定した。細胞に拡散後、DCFH - D
A は細胞内エステラーゼにより脱アセチル化されて非蛍光化合物 (DCFH) となり、そ
の後 ROS および RNS により酸化されて 2', 7' - ジクロロフルオレセイン (DCF
) となる。DCF は、励起極大ならびに、495 nm および 529 nm それぞれの発光ス
ペクトルで蛍光分光法により検出できる、高蛍光性の化合物である (Gomes et al, J. Bi
ochem. Biophys. Methods 2005, 65:45-80 (非特許文献 41))。

30

【0069】

結果は、CM が ROS および RNS 産生を顕著に誘導することをはっきりと示した。化
合物 1 は、1 μ M で投与されたとき、その CM の効果を完全に回復させた；10 μ M の濃
度では、おそらく化合物単独のその投与量におけるわずかな有害な作用のために、化合物
1 は 1 μ M の濃度と比較してより控えめな効果を示した (図 1)。

40

【0070】

(実施例 2)

実験的自己免疫性慢性前立腺炎 (EACP) における化合物 1 の経口投与の効果

実験的自己免疫性慢性前立腺炎 (EACP) は、同系ラットの前立腺ホモジネートで特
異的に免疫化することにより、容易に作り出すことができる。一連の強い炎症性反応の際
に、既に記載した通り、骨盤痛が生じる (Zhang et al, Scand J Immunol 2011, 73:546-
553 (非特許文献 42)；Zhang et al, Prostate 2012, 72:90-99 (非特許文献 43)；W
ang et al, Int Urol Nephrol 2015, 47:307-316 (非特許文献 44)；Rudick et al, Am
J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008, 294 :R1268-1275 (非特許文献 45))。

40

【0071】

Animal Ethics Committee の規則 (IACUC n. 631)
に従い、Charles River 社 (イタリア) から入手した合計 36 匹の Lewis
雄ラット (250 ~ 270 g) を本研究に使用した。

【0072】

ラットは、フードペレットおよび水道水を自由に利用できる状態で、12 : 12 の明暗
サイクルで標準的な実験室条件下に維持した。

50

【0073】

始めに、生理食塩水で希釈し、2 mg / ml の H 3 7 a マイコバクテリウムを含む完全フロイントアジュバント (B D) で乳化した 2 mg の同系前立腺タンパク質を用いて、それぞれの動物を免疫化した。エマルションは混合物を 15 分間、または適切な粘度が得られるまでボルテックスすることにより作成した。2 箇所 0 . 2 mL の合計体積を、それぞれ麻酔したラットの背面の尾の付け根に注入した。次に、追加の免疫化を、最初の注入から 13 日後に繰り返した。

【0074】

ラットは、1 日 2 回 6 時間をおいて、強制給餌 (1 mg / kg) により化合物 1 (20 mg / kg ; n = 12) またはビヒクル (生理食塩水単独 ; n = 13) を受ける群に、無作為に割り当てた。投与は、16 日間の連続的な投与に加えて、ウォッシュアウト期間後の 5 日間の追加の連続的な投与を含む (1 ~ 16 日目、および 22 ~ 26 日目) 。

10

【0075】

骨盤痛の影響は、免疫化後の 16 日目および 26 日目に、V o n F r e y テストで機械的アロディニアを試験することにより評価した。異なるゲージまたは剛性を有する V o n F r e y フィラメントを使用し、腹部の逃避反応を引き起こす閾値を決定した。機械的逃避閾値は、逃避反射を引き起こす最小ゲージの V o n F r e y フィラメントと定義した。

【0076】

機械的アロディニアの定量は、免疫化前の状態と比較して、E A C P が 16 日目および 26 日目における骨盤逃避閾値の有意な減少を誘導することを示した (図 2、A、ビヒクル) ; 同じ時点において、ビヒクルの値と比較した場合に、化合物 1 は機械的過敏症およびアロディニアをある程度減少させ、26 日後には統計学的有意に達した。

20

【0077】

V o n F r e y テストにおいて、ビヒクル群の動物は 19 g の力により刺激された ; 化合物 1 で処置したラットは、通常感覚の状態における効果的な刺激と比べて 2 . 8 倍の優位に高い力に反応した (図 3) 。

【0078】

(実施例 3)

テストステロン誘導前立腺肥大 (T B P H) を有するラットにおける尿流動態パラメータに対する化合物 1 の経口投与の効果

30

本研究は、エストロゲン関連の炎症を含む T B P H の実験モデルにおいて機能不全の膀胱を有するラットに対する化合物 1 の慢性経口投与の効果を試験するために実施した (T a t e m i c h i e t a l , J U r o l 2006, 176:1236-1241 (非特許文献 46)) 。

【0079】

A n i m a l E t h i c s C o m m i t t e e の規則 (I A C U C n . 631) の規則に従い、合計 26 匹の S p r a g u e - D a w l e y 雄ラット (250 ~ 270 g) を本研究に使用した。ラットは、フードペレットおよび水道水を自由に利用できる状態で、12 : 12 の明暗サイクルで標準的な実験室条件下に維持した。

【0080】

B P H は週に 1 度、4 週間にわたって、ゴマ油中のエナント酸テストステロン (G e y m o n a t , 12 . 5 m g) + 17 - 吉草酸エストラジオール (S I G M A , 0 . 125 m g) に相当する筋肉内ホルモン投与で動物を処置することにより誘導された。対照の未投与動物 (n = 6) はゴマ油の単独注入を受けた。

40

【0081】

最初のホルモンの処置後、ラットを 1 日 2 回、1 週間に 5 日、強制給餌により、化合物 1 (20 mg / kg ; n = 10) またはビヒクル (n = 9) を経口的 (1 mL / kg) に受ける群に無作為に割り当てた。

【0082】

最初の処置から 4 週間後に、既に記載したとおり (G r a t z k e e t a l , E u r U r o l 2010, 57

50

:1093-1100 (非特許文献47); Streng et al, Eur Urol 2008, 53:391-399 (非特許文献48))に、膀胱カテーテルを挿入した。カテーテル挿入の2日後に膀胱内圧測定を実施した。

【0083】

覚醒ラットを拘束せずにメタボリックケージに置き、Tチューブを介して膀胱カテーテルを圧力トランスデューサー(P23DC; Statham Instruments Inc., Oxnard, CA, USA)およびマイクロインジェクションポンプ(CMA100; Carnegie Medicine AB, Solna, Sweden)に接続した。排尿体積をフォースディスプレイシステムトランスデューサー(FT03D, Grass Instrument Co., Quincy, MA, USA)に接続した流体コレクターを用いて記録した。室温の生理食塩水を、10 mL h⁻¹の速度で膀胱に連続的に注入した。圧力および排尿体積を、Grass polygraph (Model 7E, Grass Instrument Co)に接続したAcq Knowledge 3.8.1 softwareおよびMP100 data acquisition system (Biopac Syst. Inc., Santa Barbara, Ca)を用いて連続的に記録した。

10

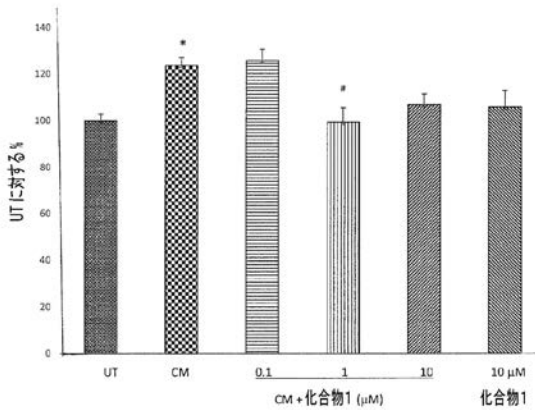
【0084】

テストステロン処置は、膀胱圧力、排尿(データは示さず)および残留体積(図4)の全てにおいて有意な変化を誘導した。化合物1は、局所的に作用する炎症性刺激への低い暴露によってもたらされ得る結果として、残尿量(PVR)および圧力/時間曲線下面積(AUC、排尿筋過活動を示す)の定量を含む、考慮されるパラメータのいくつかを減少させる、数字的な傾向を示した(それぞれ図4および図5)。

20

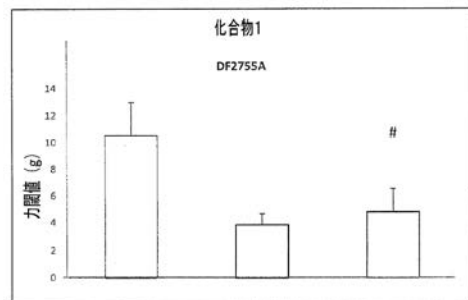
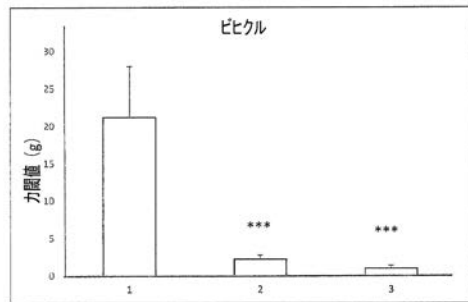
【図1】

FIGURE 1



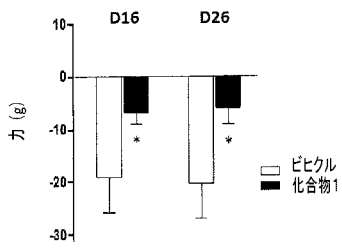
【図2】

FIGURE 2 (A, B)



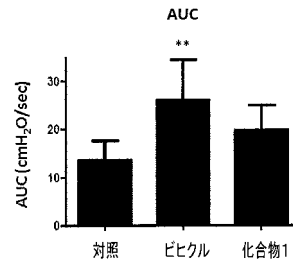
【 図 3 】

FIGURE 3



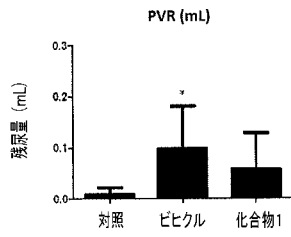
【 図 5 】

FIGURE 5



【 図 4 】

FIGURE 4



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2018/050009

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/255 A61K31/421 A61K31/427 ADD. A61P13/08		
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) A61K A61P		
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) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/15687 A1 (MERCK & CO INC [US]; UNIV TEMPLE [US]; NICKEL CURTIS J [CA]; STONER EL) 8 March 2001 (2001-03-08) claims page 3, line 1 - line 13 page 5, line 17 - line 22 -----	1-3,8-12
X	US 2012/076791 A1 (BOSCH PHILIP [US]) 29 March 2012 (2012-03-29) paragraph [0051] - paragraph [0053] claims 1-3 -----	1-3,8-11
X	CN 105 582 136 A (QINGDAO HUAZHICAO PHARMACEUTICAL TECH CO LTD) 18 May 2016 (2016-05-18) abstract -----	1-3,8-12
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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		"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"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
"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)		"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"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 3 April 2018		Date of mailing of the international search report 12/04/2018
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Werner, Doris

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2018/056009

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	D He ET AL: "IL-8 and TNF-alpha in prostatic secretions as indications in evaluating chronic prostatitis", 1 October 2004 (2004-10-01), XP055374182, Retrieved from the Internet: URL:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15562785 [retrieved on 2017-05-18] abstract -----	1-12
Y	WO 2010/031835 A2 (DOMPE SPA [IT]; ALLEGRETTI MARCELLO [IT]; ARAMINI ANDREA [IT]; BIANCHI) 25 March 2010 (2010-03-25) cited in the application claims 1-9 page 5, line 11 - page 8, line 4 -----	1-12
A	WO 2005/090295 A2 (DOMPE SPA [IT]; ALLEGRETTI MARCELLO [IT]; BERTINI RICCARDO [IT]; CESTA) 29 September 2005 (2005-09-29) cited in the application page 21 - page 22; table 3 claims -----	1-12
T	EP 3 117 835 A1 (DOMPÉ FARM S P A [IT]) 18 January 2017 (2017-01-18) claims -----	1-12
A	R BERTINI ET AL: "Receptor binding mode and pharmacological characterization of a potent and selective dual CXCR1/CXCR2 non-competitive allosteric inhibitor", BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 165, no. 2, 16 January 2012 (2012-01-16), pages 436-454, XP055234635, UK ISSN: 0007-1188, DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01566.x page 437 abstract -----	1-12
A	FABIANA N DORNELLES ET AL: "Role of CXCR2 and TRPV1 in functional, inflammatory and behavioural changes in the rat model of cyclophosphamide-induced haemorrhagic cystitis", BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 171, no. 2, 23 January 2014 (2014-01-23), pages 452-467, XP055234661, UK ISSN: 0007-1188, DOI: 10.1111/bph.12467 page 452 -----	1-12

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/050009

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 0115687	A1	08-03-2001	AU 7331300 A	26-03-2001
			CA 2381895 A1	08-03-2001
			EP 1212051 A1	12-06-2002
			US 6403640 B1	11-06-2002
			WO 0115687 A1	08-03-2001

US 2012076791	A1	29-03-2012	US 2012076791 A1	29-03-2012
			WO 2012050944 A2	19-04-2012

CN 105582136	A	18-05-2016	CN 104173547 A	03-12-2014
			CN 105412320 A	23-03-2016
			CN 105412321 A	23-03-2016
			CN 105535215 A	04-05-2016
			CN 105582133 A	18-05-2016
			CN 105582134 A	18-05-2016
			CN 105582135 A	18-05-2016
			CN 105582136 A	18-05-2016
			CN 105687437 A	22-06-2016
			CN 105687438 A	22-06-2016

WO 2010031835	A2	25-03-2010	AU 2009294558 A1	25-03-2010
			BR P10918759 A2	29-12-2015
			CA 2737099 A1	25-03-2010
			CN 102159558 A	17-08-2011
			CY 1116176 T1	08-02-2017
			DK 2346841 T3	20-04-2015
			EP 2166006 A1	24-03-2010
			EP 2346841 A2	27-07-2011
			ES 2534634 T3	27-04-2015
			HR P20150395 T1	19-06-2015
			IL 211683 A	30-01-2014
			JP 5571669 B2	13-08-2014
			JP 2012502957 A	02-02-2012
			PT 2346841 E	07-05-2015
			RU 2011114992 A	27-10-2012
			SI 2346841 T1	31-07-2015
			SM T201500098 B	09-07-2015
			US 2011207785 A1	25-08-2011
			WO 2010031835 A2	25-03-2010

WO 2005090295	A2	29-09-2005	AT 444286 T	15-10-2009
			AU 2005223402 A1	29-09-2005
			CA 2553705 A1	29-09-2005
			CN 1934077 A	21-03-2007
			CN 101912382 A	15-12-2010
			CY 1109687 T1	13-08-2014
			DK 1776336 T3	18-01-2010
			EP 1776336 A2	25-04-2007
			ES 2333445 T3	22-02-2010
			HK 1101392 A1	04-03-2011
			HK 1148219 A1	23-08-2013
			HR P20090681 T1	28-02-2010
			JP 4871257 B2	08-02-2012
			JP 2007530505 A	01-11-2007
			ME 01763 B	31-10-2010
			NO 337685 B1	06-06-2016
			PT 1776336 E	18-12-2009
RU 2375347 C2	10-12-2009			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/050009

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		SI 1776336 T1	29-01-2010	
		US 2009203740 A1	13-08-2009	
		US 2012004264 A1	05-01-2012	
		WO 2005090295 A2	29-09-2005	

EP 3117835	A1	18-01-2017	AU 2016292902 A1	18-01-2018
			CA 2991810 A1	19-01-2017
			EP 3117835 A1	18-01-2017
			WO 2017009323 A1	19-01-2017

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K	45/06	
A 6 1 K 38/04 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K 31/255 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
	A 6 1 K	38/04	
	A 6 1 K	31/255	

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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

(72) 発明者 アンドレア アラミニ
 イタリア アイ - 6 7 1 0 0 ラクイラ ラクイラ ヴィア カンポ ディ ピレ (番地なし)
 ドンペ ファーマスーチシ ソシエタ ペル アチオニ内

(72) 発明者 マリア カンディダ チェスタ
 イタリア アイ - 6 7 1 0 0 ラクイラ ラクイラ ヴィア カンポ ディ ピレ (番地なし)
 ドンペ ファーマスーチシ ソシエタ ペル アチオニ内

(72) 発明者 ジャンルカ ビアンキーニ
 イタリア アイ - 6 7 1 0 0 ラクイラ ラクイラ ヴィア カンポ ディ ピレ (番地なし)
 ドンペ ファーマスーチシ ソシエタ ペル アチオニ内

(72) 発明者 ローラ ブランドリーニ
 イタリア アイ - 6 7 1 0 0 ラクイラ ラクイラ ヴィア カンポ ディ ピレ (番地なし)
 ドンペ ファーマスーチシ ソシエタ ペル アチオニ内

Fターム(参考) 4C084 AA17 AA19 AA20 BA03 BA44 MA02 NA14 ZA81 ZA96 ZC42
 ZC75
 4C085 AA11 BB31 CC22 EE01 EE03
 4C086 AA01 AA02 BC82 MA01 MA02 MA04 MA52 NA14 ZA81 ZA96
 ZC42 ZC75
 4C206 AA01 AA02 JA06 KA01 KA17 MA01 MA02 MA04 MA72 NA14
 ZA81 ZA96 ZC42 ZC75