

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成21年6月18日(2009.6.18)

【公表番号】特表2008-542209(P2008-542209A)

【公表日】平成20年11月27日(2008.11.27)

【年通号数】公開・登録公報2008-047

【出願番号】特願2008-512656(P2008-512656)

【国際特許分類】

C 0 7 C 327/42 (2006.01)

C 0 7 C 327/48 (2006.01)

C 0 7 C 323/58 (2006.01)

C 0 7 F 9/6578 (2006.01)

C 0 7 D 339/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/385 (2006.01)

A 6 1 K 31/24 (2006.01)

A 6 1 K 31/196 (2006.01)

A 6 1 K 31/67 (2006.01)

A 6 1 K 31/198 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C 327/42 C S P

C 0 7 C 327/48

C 0 7 C 323/58

C 0 7 F 9/6578

C 0 7 D 339/04

A 6 1 K 31/385

A 6 1 K 31/24

A 6 1 K 31/196

A 6 1 K 31/67

A 6 1 K 31/198

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成21年3月31日(2009.3.31)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

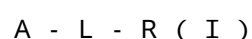
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

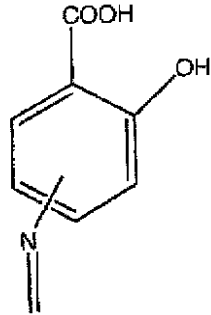
以下の一般式の化合物であって、



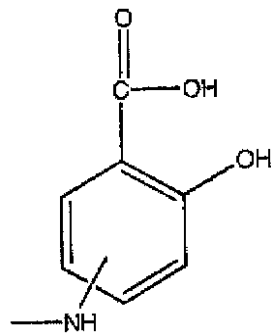
式中、

Aは

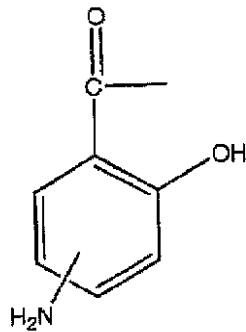
## 【化 1】



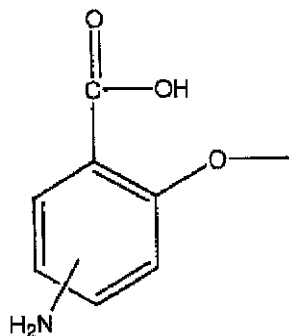
ここで、 $-NH_2$  は 4 または 5 の位置にあるものであり、  
【化 2】



ここで、 $-NH_2$  は 4 または 5 の位置にあるものであり、  
【化 3】



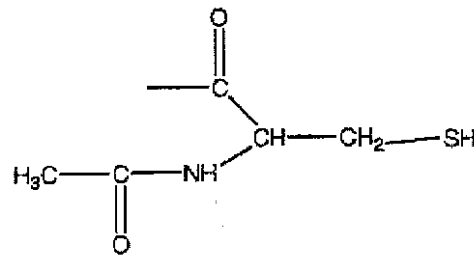
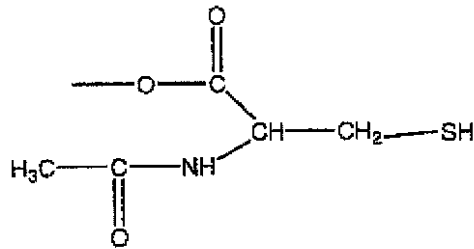
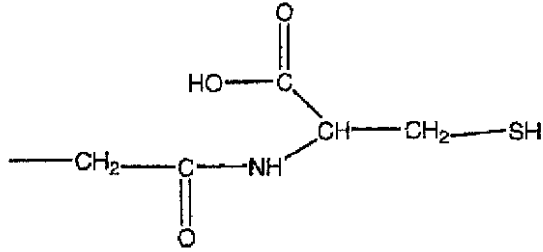
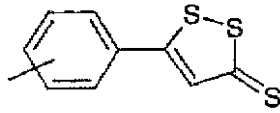
ここで、 $-NH_2$  は 4 または 5 の位置にあるものであるか、又は  
【化 4】



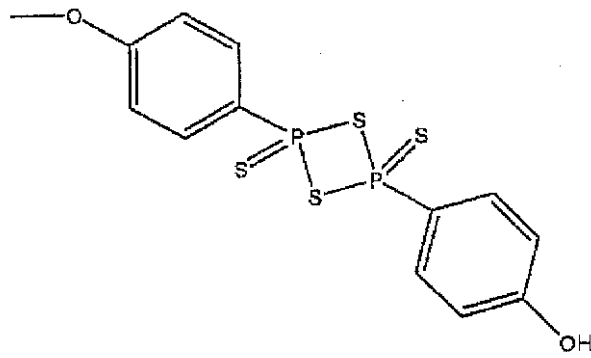
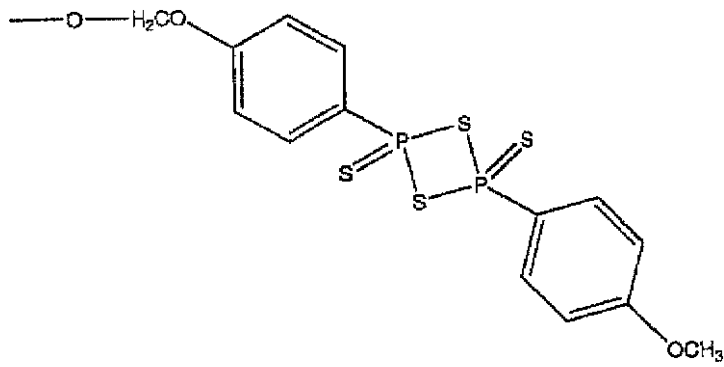
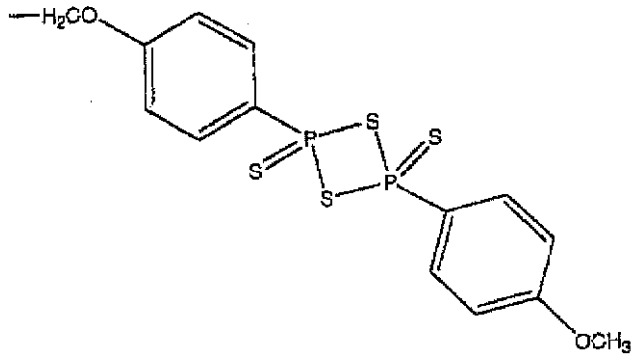
ここで、 $-NH_2$  は 4 または 5 の位置にあるものであり、  
L は、O、 $O-C=O$ 、S、N、またはエステル結合、無水物結合、チオエステル結合、アミド結合、またはアゾ結合を形成する共有結合のいずれかであり、  
R は、組織中に硫化水素を放出する硫化水素放出部分である化合物。

## 【請求項 2】

請求項 1 記載の化合物において、R は、以下の群  
【化 5 - 1】

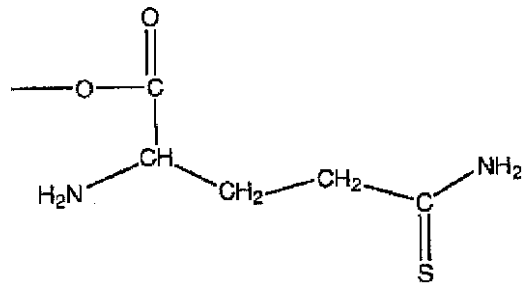
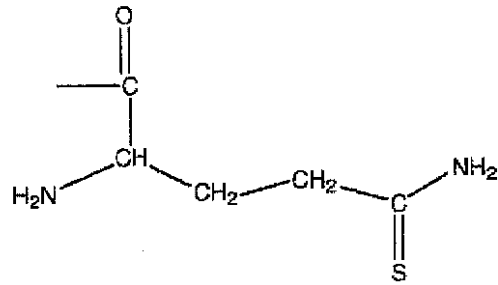
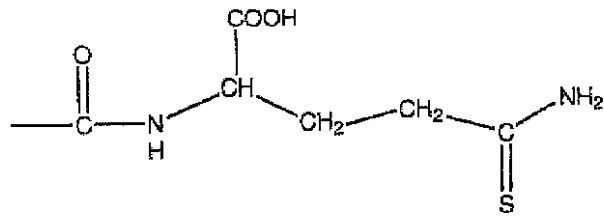


【化 5 - 2】

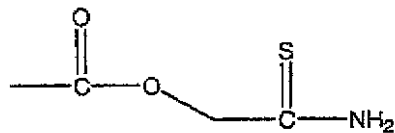
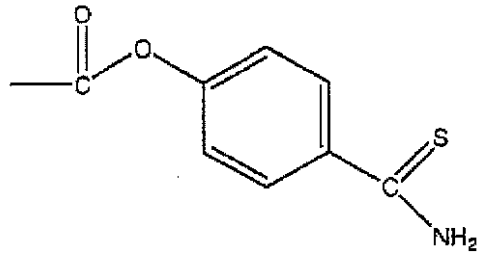
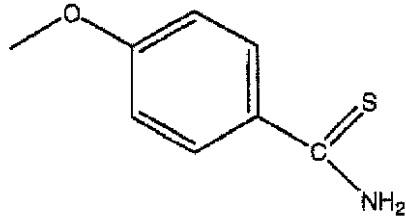




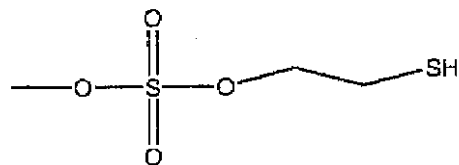
【化 5 - 4】



【化 5 - 5】



及び



から選択される硫化水素放出部分である。

【請求項 3】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、2 - ヒドロキシ - 4 - または 5 - [ 4 - ( 5 - チオキソ - 5 H - [ 1 , 2 ] ジチオール - 3 - イル ) - フェニルアゾ ] - 安息香酸である。

【請求項 4】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、4 - または 5 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸 4 - ( 5 - チオキソ - 5 H - [ 1 , 2 ] ジチオール - 3 - イル ) - フェニルエステルである。

【請求項 5】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、4 または 5 - アミノ - 2 - [ 4 - ( 5 - チオキソ - 5 H - [ 1 , 2 ] ジチオール - 3 - イル ) - フェノキシカルボニルオキシ ] - 安息香酸である。

【請求項 6】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、2 - ヒドロキシ - 4 - または 5 [ 4 - ( 5 - チオキソ - 5 H - [ 1 , 2 ] ジチオール - 3 - イル ) - フェノキシカルボニルアミノ ] - 安息香酸である。

【請求項 7】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、4 - または 5 - { [ ( 1 - カルボキシ - 2 - メルカプト - エチルカルバモイル ) - メチル ] - アゾ } - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸である。

【請求項 8】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、4 - または 5 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸 ( 1 - カルボキシ - 2 - メルカプト - エチルカルバモイル ) - メチルエステルである。

【請求項 9】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、4 - または 5 - アミノ - 2 - [ ( 1 - カルボキシ - 2 - メルカプト - エチルカルバモイル ) - メトキシカルボニルオキシ ] - 安息香酸である。

【請求項 10】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、4 - または 5 - [ ( 1 - カルボキシ - 2 - メルカプト - エチルカルバモイル ) - メトキシカルボニルアミノ ] - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸である。

【請求項 11】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、4 - または 5 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸と N - アセチルシステインとの無水物である。

【請求項 12】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、4 - または 5 - ( 2 - アセチルアミノ - 3 - メルカプト - プロピオニルアミノ ) - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸である。

【請求項 13】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、2 - ( 2 - アセチルアミノ - 3 - メルカプト - プロピオニルオキシ ) - 4 または 5 - アミノ - 安息香酸である。

【請求項 14】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、2 - ヒドロキシ - 4 または 5 - ( { 4 - [ 4 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 2 , 4 - ジチオキソ - 2<sup>5</sup> , 4<sup>5</sup> - [ 1 , 3 , 2 , 4 ] ジチアジホスフェタン - 2 - イル ] - フェノキシメチル } - アゾ ) - 安息香酸である。

【請求項 15】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、4 - または 5 - アミノ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 2 , 4 - ジチオキソ - 2<sup>5</sup> , 4<sup>5</sup> - [ 1 , 3 , 2 , 4 ] ジチアジホスフェタン - 2 - イル ] - フェノキシメトキシカルボニルオキシ } - 安息香酸である。

【請求項 16】

請求項 2 記載の化合物において、2 - ヒドロキシ - 4 - または 5 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 2 , 4 - ジチオキソ - 2<sup>5</sup> , 4<sup>5</sup> - [ 1 , 3 , 2 , 4 ] ジチアジホスフェタン - 2 - イル ] - フェノキシメトキシカルボニルアミノ } - 安息香酸である。

【請求項 17】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、4 - または 5 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸 4 - [ 4 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 2 , 4 - ジチオキソ - 2<sup>5</sup> , 4

<sup>5</sup> - [ 1 , 3 , 2 , 4 ] ジチアジホスフェタン - 2 - イル ] - フェノキシメチルエステルである。

【請求項 18】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、4 - または 5 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸 4 - [ 4 - ( 4 - ヒドロキシ - フェニル ) - 2 , 4 - ジチオキソ - 2 <sup>5</sup> , 4 <sup>5</sup> - [ 1 , 3 , 2 , 4 ] ジチアジホスフェタン - 2 - イル ] - フェニルエステルである。

【請求項 19】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、4 - または 5 - アミノ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - ヒドロキシ - フェニル ) - 2 , 4 - ジチオキソ - 2 <sup>5</sup> , 4 <sup>5</sup> - [ 1 , 3 , 2 , 4 ] ジチアジホスフェタン - 2 - イル ] - フェノキシカルボニルオキシ } - 安息香酸である。

【請求項 20】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、2 - ヒドロキシ - 4 - または 5 - { 4 - [ 4 - ( 4 - ヒドロキシ - フェニル ) - 2 , 4 - ジチオキソ - 2 <sup>5</sup> , 4 <sup>5</sup> - [ 1 , 3 , 2 , 4 ] ジチアジホスフェタン - 2 - イル ] - フェノキシカルボニルアミノ } - 安息香酸である。

【請求項 21】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、4 - または 5 - ( 1 - カルボキシ - 3 - チオカルバモイル - プロピルアゾ ) - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸である。

【請求項 22】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、2 - ( 4 - または 5 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - ベンゾイルアミノ ) - 4 - チオカルバモイル - 酪酸である。

【請求項 23】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、4 - または 5 - アミノ - 2 - ( 1 - カルボキシ - 3 - チオカルバモイル - プロピルカルバモイルオキシ ) - 安息香酸である。

【請求項 24】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、2 - ヒドロキシ - 4 - または 5 - [ 3 - ( 1 - ヒドロキシメチル - 3 - チオカルバモイル - プロピル ) - ウレイド ] - 安息香酸である。

【請求項 25】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、4 - または 5 - アミノ - 2 - ( 2 - アミノ - 4 - チオカルバモイル - ブチルオキシ ) - 安息香酸である。

【請求項 26】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、4 - または 5 - ( 2 - アミノ - 4 - チオカルバモイル - ブチルアミノ ) - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸である。

【請求項 27】

請求項 2 記載の化合物において、この化合物は、4 - または 5 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸と 2 - アミノ - 4 - チオカルバモイル - 酪酸との無水物である。

【請求項 28】

請求項 2 に記載の化合物において、この化合物は、4 - チオカルバモイルフェニル 4 - または 5 - アミノ - 2 - ヒドロキシベンゾエートである。

【請求項 29】

請求項 2 に記載の化合物において、この化合物は、4 - または 5 - アミノ - 2 - ( 4 - チオカルバモイル - フェノキシカルボニルオキシ ) - 安息香酸である。

【請求項 30】

請求項 2 に記載の化合物において、この化合物は、2 - ヒドロキシ 4 - または 5 - ( 4 - チオカルバモイル - フェノキシカルボニルアミノ ) - 安息香酸である。

【請求項 31】

請求項 2 に記載の化合物において、この化合物は、4 - または 5 - アミノ - 2 - ヒドロ

キシ - 安息香酸チオカルバモイルメチルエステルである。

【請求項 3 2】

請求項 2 に記載の化合物において、この化合物は、4 - または 5 - アミノ - 2 - チオカルバモイルメトキシカルボニルオキシ - 安息香酸である。

【請求項 3 3】

請求項 2 に記載の化合物において、この化合物は、2 - ヒドロキシ 4 - または 5 - チオカルバモイルメトキシカルボニルアミノ - 安息香酸である。

【請求項 3 4】

請求項 2 に記載の化合物において、この化合物は、4 - または 5 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸と硫酸モノ - ( 2 - メルカプト - エチル ) エステルとの無水物である。

【請求項 3 5】

請求項 2 に記載の化合物において、この化合物は、4 - または 5 - アミノ - 2 - ( 2 - メルカプト - エトキシスルホニルオキシ ) - 安息香酸である。

【請求項 3 6】

請求項 2 に記載の化合物において、この化合物は、5 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸 4 - ( 5 - チオキソ - 5 H - [ 1 , 2 ] ジチオール - 3 - イル ) - フェニルエステルである。

【請求項 3 7】

請求項 1 記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される賦形剤または担体とを有する医薬品。

【請求項 3 8】

請求項 2 記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される賦形剤または担体とを有する医薬品。

【請求項 3 9】

請求項 3 ~ 3 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される賦形剤または担体とを有する医薬品。

【請求項 4 0】

請求項 1 1、2 8、または 3 6 に記載の化合物のうちの 1 つ、または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される賦形剤または担体とを有する医薬品。

【請求項 4 1】

消化管の炎症状態の治療に効果的な量を治療を必要とする対象に投与することにより前記消化管の炎症状態の治療に使用する請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 2】

消化管の炎症状態の治療に効果的な量を治療を必要とする対象に投与することにより前記消化管の炎症状態の治療に使用する請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4 3】

消化管の炎症状態の治療に効果的な量を治療を必要とする対象に投与することにより前記消化管の炎症状態の治療に使用する請求項 3 ~ 3 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 4 4】

消化管の炎症状態の治療に効果的な量を治療を必要とする対象に投与することにより前記消化管の炎症状態の治療に使用する請求項 1 1、2 8、または 3 6 のいずれか 1 つ記載の化合物。

【請求項 4 5】

請求項 4 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物において前記消化管の炎症状態はクローン病である。

【請求項 4 6】

請求項 4 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物において前記消化管の炎症状態は潰瘍性大腸炎である。

【請求項 4 7】

請求項 4 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物において前記消化管の炎症状態は過敏

性腸症候群である。

【請求項 48】

有効量を対象に投与することにより前記対象の結腸癌を予防するために使用する請求項 1 記載の化合物。

【請求項 49】

有効量を対象に投与することにより前記対象の結腸癌を予防するために使用する請求項 2 記載の化合物。

【請求項 50】

有効量を対象に投与することにより前記対象の結腸癌を予防するために使用する請求項 3 ~ 36 記載の化合物。

【請求項 51】

有効量を対象に投与することにより前記対象の結腸癌を予防するために使用する請求項 11、28、または 36 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 52】

対象における消化管の炎症状態の治療薬を調製するための、請求項 1 ~ 36 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 53】

対象における消化管の炎症状態の治療薬を調製するための、請求項 11、28、または 36 のいずれか 1 つに記載された化合物の使用。

【請求項 54】

対象におけるクローン病の治療薬を調製するための、請求項 1 ~ 36 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 55】

対象におけるクローン病の治療薬を調製するための、請求項 11、28、または 36 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 56】

対象における潰瘍性大腸炎の治療薬を調製するための、請求項 1 ~ 36 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 57】

対象における潰瘍性大腸炎の治療薬を調製するための、請求項 11、28、または 36 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 58】

対象における過敏性腸症候群の治療薬を調製するための、請求項 1 ~ 36 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 59】

被験者における過敏性腸症候群の治療薬を調製するための、請求項 11、28、または 36 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 60】

結腸癌の予防薬を調製するための、請求項 1 ~ 36 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 61】

結腸癌の予防薬を調製するための、請求項 11、28、または 36 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 62】

対象における消化管の炎症状態を治療するための、請求項 1 ~ 36 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 63】

対象における消化管の炎症状態を治療するための、請求項 11、28、または 36 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 64】

対象におけるクローン病を治療するための、請求項 1 ~ 36 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 65】

対象におけるクローン病を治療するための、請求項 11、28、または 36 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 66】

対象における潰瘍性大腸炎を治療するための、請求項 1 ~ 36 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 67】

対象における潰瘍性大腸炎を治療するための、請求項 11、28、または 36 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 68】

対象における過敏性腸症候群を治療するための、請求項 1 ~ 36 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 69】

対象における過敏性腸症候群を治療するための、請求項 11、28、または 36 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 70】

結腸癌を予防するための、請求項 1 ~ 36 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 71】

結腸癌を予防するための、請求項 11、28、または 36 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

これまでのほとんどの技術では、メサラミンに結合する担体部分が不活性である。そのため、担体部分は、生物活性もあり、IBD / IBS の治療に有用な 5 - ASA または 4 - ASA のいずれかに結合させることが望ましい。

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある（国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む）。

【特許文献 1】米国特許第 4,412,992 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 6,458,776 号明細書

【特許文献 3】米国特許第 6,197,341 号明細書

【特許文献 4】米国特許第 6,602,915 号明細書

【特許文献 5】米国特許第 5,013,727 号明細書

【特許文献 6】米国特許第 4,440,763 号明細書

【特許文献 7】カナダ国特許第 2,204,747 号明細書

【特許文献 8】国際公開第 2006/066894 号パンフレット

【特許文献 9】国際公開第 2005/072113 号パンフレット

【特許文献 10】国際公開第 2006/037623 号パンフレット

【非特許文献 1】PELLICCIARI, et al., "Brush - Border - Enzyme - Mediated Intestine - Specific Drug Delivery. Amino Acid Prodrugs of 5 - Amino salicylic Acid", J. Med. Chem., 1993, vol. 36, pages 4201 - 4207

【非特許文献 2】DISTRUTTI, et al., "Evidence That Hydrogen Sulfide Exerts Antinociceptive

ve Effects in the Gastrointestinal Tract by Activating KATP Channels", J. Pham. and Exp. Ther., 2005, vol. 316, pages 325 - 335

【非特許文献3】TEAGUE, et al., "The Smooth Muscle Relaxant Effect of Hydrogen Sulfide In Vitro: Evidence for a Physiological Role to Control Contractility", British Journal of Pharmacology, 2002, vol. 137, pages 139 - 145

【非特許文献4】DZIERZEWICZ, et al., "Susceptibility of Desulfovibrio Desulfuricans Intestinal Strains to Sulfasalazine and its Biotransformation Products", Med. Sci. Monit., 2004, Vol. 10, No.6, BR185 - 190

【非特許文献5】EDMOND, et al., "The Effect of 5-aminosalicylic Acid-containing Drugs on Sulfide Production by Sulfate-reducing Bacteria and Amino Acid-fermenting Bacteria", Inflammatory Bowel Diseases, 2003, Vol. 9, No. 1, pp. 10 - 17

【非特許文献6】FIORUCCI, et al., "Inhibition of Hydrogen Sulfide Generation Contributes to Gastric Injury Caused by Anti-Inflammatory Nonsteroidal Drugs", Gastroenterology, Oct.2005, Vol. 129, No. 4, pp. 1210 - 1224

【非特許文献7】SIDHU, et al., "L-Cysteine and Sodium Hydrogen sulfide Inhibit Spontaneous Contractibility in Isolated Pregnant Rat Uterine strips in Vivo", Pharmacology & Toxicology, 2001, Vol. 88, pp. 198 - 203

【非特許文献8】ZHAO, et al., "The Vasorelaxant Effect of H<sub>2</sub>S as a Novel Endogenous Gaseous KATP Channel Opener", EMBO Journal, 2001, Vol. 20, No. 21, pp. 6008 - 6016

【非特許文献9】ZHAO, et al., "H<sub>2</sub>S - Induced Vasorelaxation and Underlying Cellular and Molecular Mechanisms", Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2002, Vol. 283, pp. H474 - 480

【非特許文献10】ABE, et al., "The Possible Role of Hydrogen Sulfide As An Endogenous Neuromodular", The Journal of Neuroscience, 1996, Vol. 16, No. 3, pp. 1066 - 1071

【非特許文献11】CARCELLER, et al., "Novel Azo Derivatives As Prodrugs of 5-Aminosalicylic Acid and Amino Derivatives with Potent Platelet Activating Factor Antagonist

Activity", J. Med. Chem., 2001, Vol 44, No. 18, pp. 3001-3013

【非特許文献12】FUJII, et al., "Hydrogen Sulfide as an Endogenous Modulator of Biliary Bicarbonate Excretion in the Rat Liver", Antioxidants & Redox Signaling, 2005, Vol. 7, Numbers 5 & 6, pp. 788-794

【非特許文献13】M C L Pitcher, et al., "The contribution of sulphate reducing bacteria and 5-aminosalicylic acid to faecal sulphide in patients with ulcerative colitis", Gut 2000, Vol. 46, pp. 64 through 72

【非特許文献14】Xu, Xi-Ming, et al., "Effects of garlicin on apoptosis in rat model of colitis", World J Gastroenterol, August 7, 2005, Vol. 11, Number 29, pp. 4579 through 4582

【非特許文献15】Galvez, Julio, et al., "Intestinal anti-inflammatory activity of UR-12746, a novel 5-ASA conjugate, on acute and chronic experimental colitis in the rat", British Journal of Pharmacology, 2000, Vol. 130, Number 8, pp. 1949 through 1959

【非特許文献16】Wahl, Christian, et al., "Sulfasalazine: a Potent and Specific Inhibitor of Nuclear Factor Kappa B", The American Society for Clinical Investigation, Inc., Vol. 101, Number 5, March 1998, pp. 1163 through 1174

【非特許文献17】Bai, Ai-Ping, et al., "Diallyl Trisulfide Inhibits Tumor Necrosis Factor-Expression in inflamed Mucosa of Ulcerative Colitis", Digestive Diseases and Sciences, Vol. 50, No. 8, August 2005, pp. 1426 through 1431

【非特許文献18】Li, Ling, et al., "Hydrogen sulfide - a novel mediator of inflammation?", Current Opinion in Pharmacology 2006, No. 6, pp. 125 through 129

【非特許文献19】Ohge, Hiroki, et al., "Association Between Fecal Hydrogen Sulfide Production and Pouchitis", Dis Colon Rectum, March 2005, Vol. 48, No. 3, pp. 469 through 475

【非特許文献20】Schmedes, Anne, et al., "Low S-adenosylmethionine concentrations found in patients with severe inflammatory bowel disease", Clin Chem Lab Med, 2004, Vol. 42, No. 6, pp. 648 through 653

【非特許文献21】WANG, Rui, "Two's company, three's a crowd: can H<sub>2</sub>S be the third endogenous gaseous transmitter?", the FASEB Journal, Vol. 16, November 2002, pp. 1792 through 1798