

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5116928号
(P5116928)

(45) 発行日 平成25年1月9日 (2013.1.9)

(24) 登録日 平成24年10月26日 (2012.10.26)

(51) Int. Cl.

C O 7 D 409/04 (2006.01)

F I

C O 7 D 409/04 C S P

請求項の数 4 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2001-523001 (P2001-523001)
 (86) (22) 出願日 平成12年9月12日 (2000.9.12)
 (65) 公表番号 特表2003-509369 (P2003-509369A)
 (43) 公表日 平成15年3月11日 (2003.3.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2000/024892
 (87) 国際公開番号 W02001/019367
 (87) 国際公開日 平成13年3月22日 (2001.3.22)
 審査請求日 平成19年8月9日 (2007.8.9)
 (31) 優先権主張番号 60/153,566
 (32) 優先日 平成11年9月13日 (1999.9.13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/197,363
 (32) 優先日 平成12年4月15日 (2000.4.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 501474553
 ブリッジ ファーマ、インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国、フロリダ、サラソタ、コ
 ンテント ストリート 902
 (74) 代理人 100066692
 弁理士 浅村 皓
 (74) 代理人 100072040
 弁理士 浅村 肇
 (74) 代理人 100102897
 弁理士 池田 幸弘
 (74) 代理人 100124969
 弁理士 井上 洋一

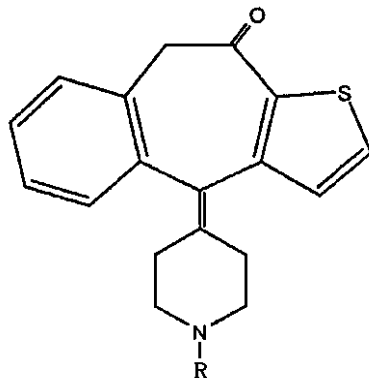
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ケトチフェン及びその治療上有効な代謝産物の光学活性異性体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

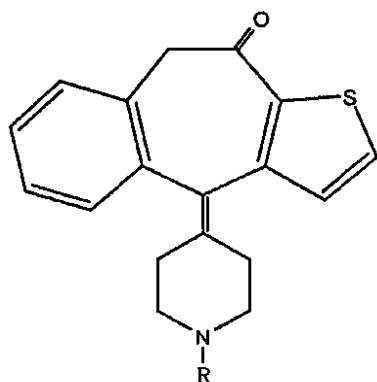
構造：



[式中、R は H である。] の化合物の S - 異性体、及びその製薬的に受容される塩。

【請求項 2】

鎮静副作用を有さず、対応する R - 異性体を実質的に含まない、構造：

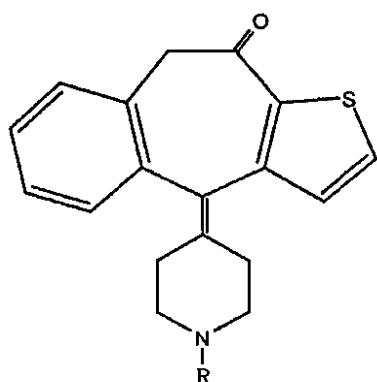


10

[式中、R はHである。] の化合物の S - 異性体、及びその製薬的に受容される塩。

【請求項 3】

光学純度は、少なくとも 95 % e e である、構造：

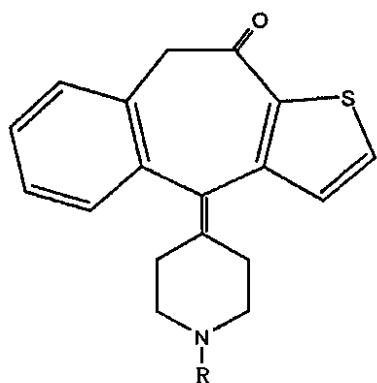


20

[式中、R はHである。] の化合物の S - 異性体、及びその製薬的に受容される塩。

【請求項 4】

構造：



30

[式中、R はHである。] の化合物の合成的に生成された実質的に光学的に純粋形態の S - 異性体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、ノル - ケチフェン、10 - ヒドロキシ - ケチフェン、10 - ヒドロキシ - ノルケチフェン、又はケチフェン、ノルケチフェン、10 - ヒドロキシ - ケチフェン若しくは10 - ヒドロキシ - ノルケチフェンの光学活性異性体、並びにそれらの製薬的に受容される塩及び溶媒和物を用いることによる、炎症性又はアレルギー性疾患の治療方法に関する。さらに詳しくは、本発明は肺疾患（例えば、喘息、気管支炎）及び皮膚障害（例えば、蕁麻疹及びアトピー性皮膚炎）並びに胃腸障害（例えば、胃過敏症及び腸

50

炎)を、抗ヒスタミン剤に一般的に付随する鎮静的及び心血管系副作用を避けながら、治療する方法に関する。他の態様では、ノルケトチフェンとノルケトチフェンの光学活性異性体とが、例えば結膜炎及び角膜炎のような眼疾患の治療に特に有用であることが判明した。

【0002】

(発明の背景)

本発明は特に、種々な疾患に治療用途を有し、最も重要には、喘息及び気管支炎を含めた肺疾患、蕁麻疹及びアトピー性皮膚炎を含めた皮膚疾患、胃過敏症及び腸炎を含めた胃腸障害に罹患した患者のための治療用途を有する抗炎症性及び抗アレルギー性化合物に関する。

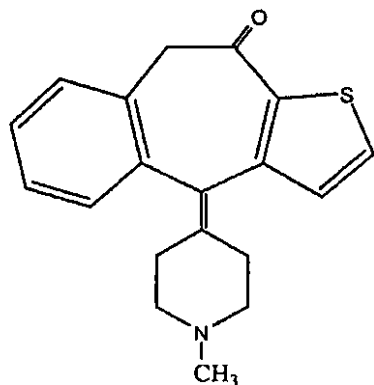
10

【0003】

本発明に述べる化合物はケトチフェン (4-(1-メチル-4-ピペリジン)-4H-ベンゾ(4,5)シクロヘプタ-(1,2-b)チオフェン-10-オン)の代謝産物である。ケトチフェンに関連する重要な鎮静副作用のために、この化合物の治療有用性には限界がある。

【0004】

ケトチフェンは種々な経路に沿って体内で代謝される：



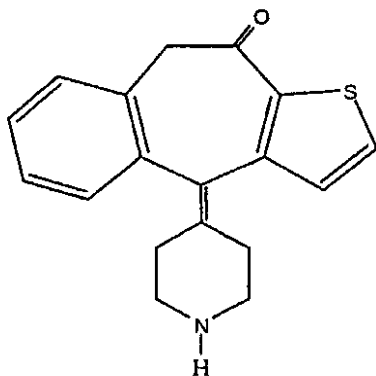
ケトチフェン

20

【0005】

代謝産物のノルケトチフェン(ノル-ケトチフェンとも呼ばれる)は、ケトチフェンの脱メチル化によって形成される：

30

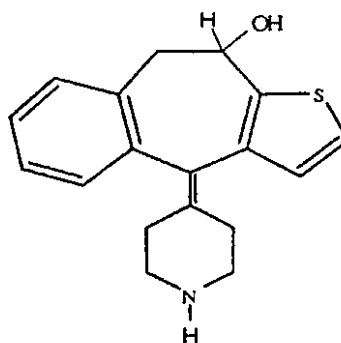
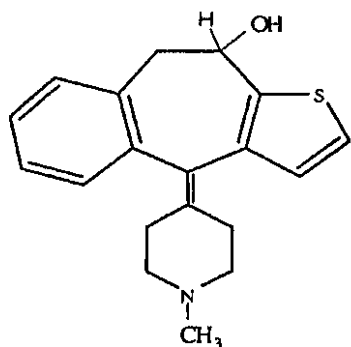


ノルケトチフェン

40

【0006】

代謝産物の10-ヒドロキシ-ケトチフェンと10-ヒドロキシ-ノルケトチフェンは、それぞれ、ケトチフェン分子とノルケトチフェン分子の還元によって形成される。



10-ヒドロキシ-ケトチフェン

10-ヒドロキシ-ノルケトチフェン

【0007】

ケトチフェンの投与後に、ケトチフェンの他の代謝産物も体内で形成される。したがって、ケトチフェン分子はN-グルクロン酸抱合(glucuronidation)を受けて、N-オキシドケトチフェンに転化されることができ、ヒドロキシル化異性体はさらに代謝されて、10-ヒドロキシ-グルクロニデートになることができる。他の代謝産物も同様に形成されることができ、代謝経路は種々の種において異なり、幼児と成人とでも異なり得る。

【0008】

ノルケトチフェン、10-ヒドロキシ-ケトチフェン又は10-ヒドロキシ-ノルケトチフェンのラセミ化合物又は異性体についての公開された薬理学研究は、本出願人の知るところでは存在しない。ケトチフェンの異性体の薬理学的性質はPolivka等によって述べられている：4H-ベンゾ(4,5)シクロヘプタ(1,2-b)チオフェンと、ピゾチフェン及びケトチフェンの9,10-ジヒドロ誘導体-スルホニウム類似体；ケトチフェンのキラリティ；ケトチフェンの2-プロモ誘導体の合成，Collect.Chem.Comm.1989,54,2443-2469。

【0009】

(発明の概要)

ケトチフェンの異性体はすでに現在合成され、in vitro及びin vivoで薬理学的に研究されている。ケトチフェンの種々の代謝産物もすでに合成され、薬理学的に研究されている。ラセミ・ノルケトチフェンの抗ヒスタミン効果がラセミ・ケトチフェンの抗ヒスタミン効果に性質的に類似することが発見されている。したがって、ケトチフェンとノル-ケトチフェンの両方は、程度の差こそあれ、ヒスタミンH-2アンタゴニズムを有するヒスタミンH-1アンタゴニストである。しかし、意外にも、重要なことには、ラセミ・ケトチフェンと、本発明に開示する化合物との間には有意な性質上の差異が発見された：本明細書に述べた化合物はケトチフェンの重度な、かつ用量を制限してしまうような鎮静活性を有さない。ラセミ・ノルケトチフェンと、特にその異性体とが強力な抗炎症性及び抗ヒスタミン性を有し、鎮静副作用を殆ど又は全く有さないことも現在確認されている。同様に、ケトチフェンの両方の異性体はほぼ同じ抗ヒスタミン活性を有するが、殆ど全ての鎮静副作用がR(+)-ケトチフェンに存在すると分かったことが発見された。代謝産物の10-ヒドロキシ-ノルケトチフェン及び10-ヒドロキシ-ケトチフェン、並びに両方の化合物の異性体が、ケトチフェンよりも有意に低い鎮静しか生じずに、炎症を抑制し、ヒスタミンH-1受容体をブロックすることが発見された。

【0010】

(詳細な説明)

ケトチフェン、ノルケトチフェン、10-ヒドロキシ-ケトチフェン及び10-ヒドロキシ-ノルケトチフェンと、これらの立体化学的異性体形及びジアステレオマーとの化学合成

【0011】

言及により本明細書に組み込まれるWaldvogel等(Helv.Chim.Act

10

20

30

40

50

a 59, 866 - 877, 1976) に述べられている方法によって、ラセミ・ケトチフェンとラセミ・ノルケトチフェンとを製造する。言及により本明細書に組み込まれる Polivka 等 (Collect. Czech. Chem. Commun. 54, 2443 - 2469, 1989) によって述べられているように、R - (+) - ケトチフェン及び S - (-) - ケトチフェンをそれぞれ、(-) - O, O' - ジ(p - トルイル) - R - 酒石酸及び (+) - O, O' - ジ(p - トルイル) - S - 酒石酸とのラセミ・ケトチフェンの塩の分別結晶によって、製造する。

【0012】

ノルケトチフェン、10 - ヒドロキシケトチフェン及び 10 - ヒドロキシ - ノルケトチフェンの光学活性異性体の好ましい製造方法は、ケトチフェンの個別の R 及び S エナンチオマーからである。生成物のラセミ化を生じる Waldvogel 等 (1976) の激しい条件(strenuous conditions)を回避する、新規なノルケトチフェン合成方法が特許請求されている。他の方法は、キラル鋳型を用いる立体選択的合成と、例えばキラル酸とのジアステレオマー塩の分別結晶及びキラル担体を用いるクロマトグラフィーのような慣用的手段を用いる対応ラセミ化合物の分割とを包含する。

【0013】

10 - ヒドロキシ誘導体は、Waldvogel 等 (1976) によって述べられている方法による対応ケトチフェン・エナンチオマーの接触還元によって製造される。10 - ヒドロキシ - ケトチフェンが付加的なキラル中心を有することと、ケトチフェンの対応 R 及び S エナンチオマーのジアステレオマーが得られることに注目しなければならない。これらは、ジアステレオマー異性体の溶解度及びクロマトグラフィー移動度の相違のために慣用的な結晶化又はクロマトグラフィー方法によって分離されうる。或いは、キラル還元剤によるケトチフェンの R 及び S エナンチオマーの還元を用いて、所望のジアステレオマー生成物を独占的に製造する(又は混合物に高度に富化させる)ことができる。

【0014】

絶対立体配置の名称

ケトチフェン及びノルケトチフェンのエナンチオマーは、光学異性体に典型的であるような不斉炭素原子を有さない。むしろ、これらのエナンチオマーは、7 員環の転換障害(hindered interconversion)による分子不斉から生じる。(+) - ケトチフェンは R と呼ばれ、Polivka 等 (1989) によって (+) - ケトチフェン(-) - O, O' - ジ(p - トルイル) - R - 酒石酸の X 線結晶構造に観察された立体配置を有する。(-) - ケトチフェンは S の名称を有する。10 - ヒドロキシケトチフェン誘導体では、付加的キラル中心 - 第 10 炭素原子 - が存在し、R 及び S 立体配置の両方が立体化学の標準規則において定義される通りに存在する。ケトチフェン・エナンチオマーの還元から生じるジアステレオマーの命名では、最初の文字である R 又は S は 7 員環の立体配置を意味し、第 2 文字の R 又は S は第 10 炭素原子の立体配置を意味する。

【0015】

(R) 及び (S) - ノルケトチフェンと、(R) 及び (S) - ノルケトチフェンフマル酸塩との合成(これらの合成はスキームに要約される。)

(R) - 4 - (1 - (2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル) - 4 - ピペリジリデン) - 9, 10 - ジヒドロ - 4 H - ベンゾ - (4, 5) - シクロヘプタ(1, 2 - b)チオフェン - 10 - オン: 無水炭酸ナトリウム(95.0 mg, 898 µmol)、(+)- (R) - ケトチフェン(278 mg, 898 µmol) 及びベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(BTEAC)(205 mg, 898 µmol)を乾燥フラスコ中で一緒にし、高真空下に2日間置いた。次に、この混合物に、新たに蒸留したジクロロメタン(2 ml)をN₂下、室温において攪拌しながら加え、続いて、2, 2, 2 - トリクロロエチルクロロホルメート(556 µl, 4.04 mmol)を添加した。この二相の反応混合物を1時間還流させ、室温に冷却した後に、飽和炭酸ナトリウム水溶液(7 ml)の添加によってクエンチした。結果として生じた混合物をジクロロメタン(50 ml)によって希釈し、有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、クロマ

10

20

30

40

50

トグラフィーに付した (SiO_2 , 酢酸エチル - 石油エーテル 20 : 1 ~ 10 : 1)。トリクロロエチルカルバメート中間体に対応するフラクションをプールし、蒸発させ、高真空下に置いて、279 mg, 66% の標題化合物を得た:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 4.88-4.69 (m, 2H), 4.20 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz), 4.03-3.84 (m, 2H), 3.78 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz), 3.35-3.09 (m, 2H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.62-2.57 (M, 1H), 2.50-2.39 (m, 2H).

【0016】

10

(R) - 4 - (4 - ピペリジリデン) - 9, 10 - ジヒドロ - 4H - ベンゾ - (4, 5) - シクロヘプタ (1, 2 - b) チオフェン - 10 - オン ((R) - ノルケトチフェン) :

THF (5.5 ml) 中のトリクロロエチルカルバメート (279 mg, 592 μmol) と酢酸アンモニウム水溶液 (1 M, 3.0 ml) との迅速に攪拌する混合物に、窒素下でカドミウムダスト (178 mg, 1.59 mmol) と 10% カドミウム / 鉛カップル (cadmium/lead couple) (356 mg, 3.174 mmol) とを加えた。2 時間後に、この混合物をセライト上で濾過し、多量のジクロロメタンと水とによって洗浄した。濾液を飽和炭酸ナトリウム水溶液によって塩基性化し、有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗 (R) - ノルケトチフェン (157 mg, 90%) を得た。

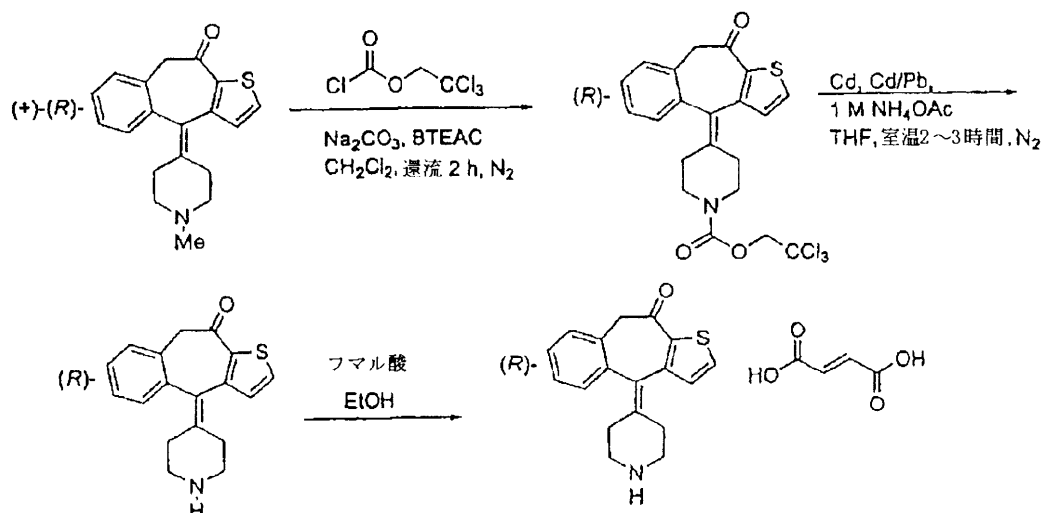
20

エナンチオマー純度を分析キラル HPLC (Merck Chiradex 5 μm , 移動相 95 : 5 pH 4.0 リン酸ナトリウム - アセトニトリル, 流速 1 ml / 分, チャート速度 0.3 cm / 分, 254 nm) によって測定した: R_t 13.0 分, 95% ee.

【0017】

スキーム

(+) - (R) - ケトチフェンからの (R) - ノルケトチフェンフマル酸塩の合成

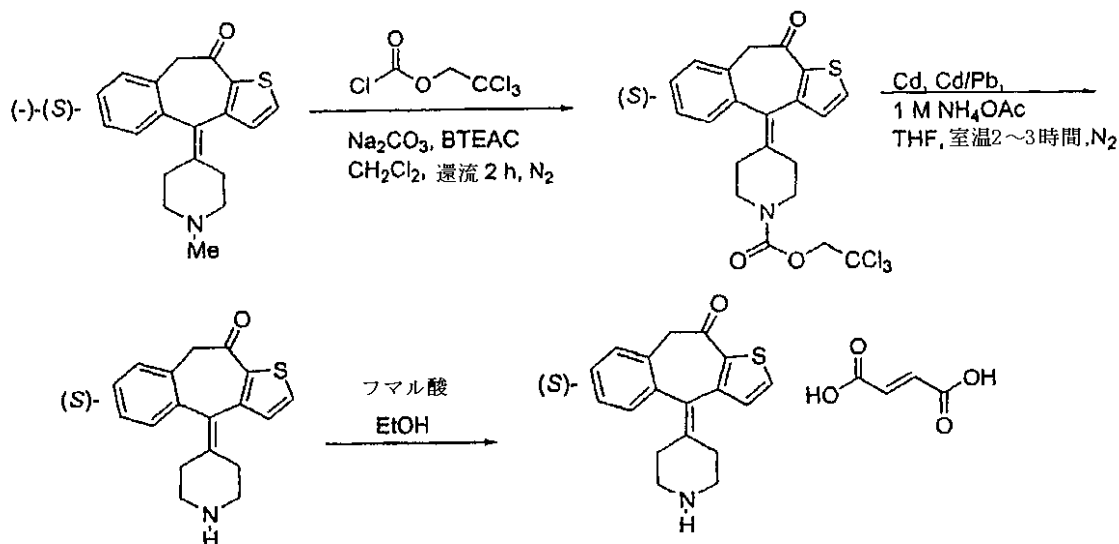


30

40

【0018】

(-) - (S) - ケトチフェンからの (S) - ノルケトチフェンフマル酸塩の合成



10

【 0 0 1 9 】

(R) - ノルケトチフェンフマル酸塩 : 粗 (R) - ノルケトチフェン (1 5 7 m g , 5 3 3 μ m o l) をジクロロメタン (1 m l) 中に入れ、エタノール (2 m l) 中のフマル酸 (6 1 . 8 m g , 5 3 3 μ m o l) の溶液に加えた。溶媒を 5 0 % 蒸発させた後に、(R) - ノルケトチフェンフマル酸塩の結晶を回収し、エタノールによって洗浄して、高真空下での乾燥後に、1 1 7 m g の生成物を得た :

20

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ 7.99 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 1H), 7.30-7.11 (m, 4H), 6.43 (s, 2H)
4.35 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 3.65 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 3.25-3.08 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.70-2.54 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H).

エナンチオマー純度を分析キラル HPLC (Merck Chiradex 5 μ m, 移動相 9 5 : 5 pH 4 . 0 リン酸ナトリウム - アセトニトリル, 流速 1 m l / 分, チャート速度 0 . 3 c m / 分, 2 5 4 n m) によって測定した : R_t 1 3 . 0 分, 9 5 % e e .

30

【 0 0 2 0 】

(S) - 4 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリクロロエトキシカルボニル) - 4 - ピペリジリデン) - 9 , 1 0 - ジヒドロ - 4 H - ベンゾ - (4 , 5) - シクロヘプタ (1 , 2 - b) チオフェン - 1 0 - オン :

(R) - エナンチオマーに関して上記で略述した方法に従って、(S) - エナンチオマーを同様な収率で得た :

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 7.58 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 4.88-4.69 (m, 2H), 4.20 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz), 4.03-3.84 (m, 2H), 3.78 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz), 3.35-3.09 (m, 2H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.62-2.57 (M, 1H), 2.50-2.39 (m, 2H).

40

【 0 0 2 1 】

(S) - 4 - (4 - ピペリジリデン) - 9 , 1 0 - ジヒドロ - 4 H - ベンゾ - (4 , 5) - シクロヘプタ (1 , 2 - b) チオフェン - 1 0 - オン :

(R) - エナンチオマーを得ることにに関して上記で略述した方法に従って、(S) - エナンチオマーを同様な収率で得た :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 3H), 7.02 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 4.20 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz), 3.76 (m, 1H, $J = 13.6$ Hz), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.75-2.58 (m, 3H), 2.47-2.39 (m, 2H).

エナンチオマー純度を分析キラルHPLC (Merck Chiradex $5\mu\text{m}$, 移動相 95 : 5 pH 4.0 リン酸ナトリウム - アセトニトリル, 流速 1 ml / 分, チャート速度 0.3 cm / 分, 254 nm) によって測定した: R_t 7.5 分, 95 % ee.

【0022】

(S) - ノルケチフェンフマル酸塩: (R) - エナンチオマーを得ることにに関して上記で略述した方法に従って、(S) - エナンチオマーを同様な収率で得た:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.99 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 1H), 7.30-7.11 (m, 4H), 6.43 (s, 2H) 4.35 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 3.65 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 3.25-3.08 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.70-2.54 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H).

エナンチオマー純度を分析キラルHPLC (Merck Chiradex $5\mu\text{m}$, 移動相 95 : 5 pH 4.0 リン酸ナトリウム - アセトニトリル, 流速 1 ml / 分, チャート速度 0.3 cm / 分, 254 nm) によって測定した: R_t 7.5 分, 95 % ee.

【0023】

ケチフェン、ノルケチフェン、10-OH-ケチフェン、10-OH-ノル-ケチフェン及びこれらの光学活性異性体の薬理学的研究

上記で考察したように、ケチフェンのS-異性体と、ノルケチフェン、10-OH-ケチフェン及び10-OH-ノル-ケチフェンのラセミ化合物及び異性体の形態とが、例えばアレルギー性障害、肺障害、皮膚障害及び胃腸障害のような疾患の治療に有用な、有利な薬理学的効果を有し、しかもケチフェンの重度な鎮静副作用を生じないことが、現在判明している。これらの驚くべき発見を以下の例に述べる。

【0024】

試験方法1: ヒスタミン作動性受容体への結合

Dini等 (Agents and Actions, 1991, 33: 181-184) によって述べられている ^3H -ピラミン結合アッセイを用いて、ヒスタミン H_1 -受容体に対するラセミ体及び異性体試験化合物のアフィニティを評価する。簡単に言えば、モルモットの小脳からの膜を ^3H -ピラミン及び種々の濃度の試験化合物 (単数又は複数種類) と共にインキュベートする。該受容体に対する放射性リガンドの特異的結合は、過剰な非標識リガンドの存在下で測定された、総結合と非特異的結合との差として定義される。これらの結果は化合物の存在下での特異的結合のパーセントとして表現される。IC₅₀値 (特異的結合の50%を阻害するために必要な濃度) とHill係数 (nH) とは競合曲線の非線形回帰分析によって算出される。これらのパラメーターは、Sigma plot (商標登録) ソフトウェアを用いて、Hill式の曲線適合によって得られる。

【0025】

試験方法2: in vitroでの抗ヒスタミン効果

気管支又は他の平滑筋組織のストリップを体重400 ~ 600 gの雄モルモットの体から取り出す。これらの組織を組成 (mM): NaCl, 133; KCl, 4.7; CaCl_2 , 2.5; MgSO_4 , 0.6; NaH_2PO_4 , 1.3; NaHCO_3 , 16.3; 及びグルコース, 7.7の酸素化バッファー中に、又は同様な組成の溶液中に懸濁する。この

溶液を 37.5 に維持する。収縮を等長性トランスジューサー(isometric transducer) (Model FT-10) によって Grass ポリグラフ上に記録する。

【0026】

各組織の生存性を評価して、基準系として役立たせるために、最初に、NaCl の代わりに KCl を 137.7 mM KCl の濃度になるように用いた酸素化バッファーへの暴露に反応した各組織ストリップの収縮を記録する。これに続いて、標準酸素化バッファーに戻し、次に徐々に上昇するヒスタミン濃度に暴露させ、ピーク反応が記録されるまでのみ各濃度に別々に暴露させる。次に、1 組織ストリップを未処理状態に残して、残りのストリップをそれぞれ、1 濃度のアンタゴニストに予め定められた時間間隔にわたって暴露させる。最後に、上昇する濃度のヒスタミンへの、続いて 137.7 mM KCl への暴露に対する反応を再度(a second time)記録する。

10

【0027】

試験方法 3: ムスカリン受容体への結合

バキュロウイルスに感染した SF9 細胞から調製された膜に対して実験を行ない、ヒト組換えムスカリン受容体サブタイプを発現させた。試験物品及び適当な放射性リガンドと共にインキュベートし、洗浄した後に、結合放射能を、商業的シンチレーション・カクテルを用いて、液体シンチレーション・カウンターによって測定する。各受容体への特異的放射性リガンド結合は、過剰な非標識リガンドの存在下で測定された、総結合と非特異的結合との差として定義される。IC₅₀ 値(特異的結合の 50% を阻害するために必要な濃度)は競合曲線の非線形回帰分析によって算出される。

20

【0028】

試験方法 4: 気管支好酸球蓄積の阻害

肺における好酸球蓄積の阻害は、感作モルモット(400~600 g)において例えば PAF(血小板凝集因子)又はウシ血清アルブミンのようなアレルゲンの腹腔内注射後に測定される。その後の予め定められた時間において、動物をバルビツール酸塩によって殺す。気管を露出し、カニューレを挿入する。緩衝化改変 Tyrode 液(組成: NaHCO₃ 11.9、NaCl 136.9、KCl 2.7、Na₂HPO₄ 0.4、グルコース 5.6、EDTA 19.8、ゼラチン 0.1% w/v; pH 7.4)の 6 x 10 ml のアリコートを連続的に導入し、肺を穏やかに圧縮することによって、肺に吸入させる。総流体回収率(total fluid recovery)は通常 80% を超える。細胞懸濁液を低速遠心分離(200 G、10 分間)によって濃縮し、得られた細胞ペレットを 1 ml の改変 Tyrode 液中に再懸濁させる。10 µl の細胞懸濁液を 90 µl の Turk 液中で希釈することによって、総細胞数を計数する。メタノール(100%)中に固定し、Leishman 染色剤で染色した塗抹標本から、示差細胞数を計数する。細胞種類を識別するために、塗抹標本当たり全体で少なくとも 500 細胞を 1000 倍に拡大して計数する。移植した Alza ミニポンプ(Alzet 2001 若しくは同様な装置)からの持続皮下注入として又は反復経口若しくは反復非経口注入によって、薬物を投与する。

30

【0029】

試験方法 5: 皮膚抗炎症効果

皮膚抗炎症効果を、マウス耳クロトン油炎症方法を用いて、試験する。この試験方法は Tarrida, J. 等, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. (1996) 18(4): 233-234 と、Blazzeo 等, Prostaglandins (1995) 50: 161-168 とに基づく。要約すると、雄マウス(25~30 g)を、腹腔内注入による生理的食塩水中各試験化合物の 2 mg/ml 溶液 5 ml/kg によって処理する。注入から 30 分経過後に、クロトン油(アセトン中 1.0% クロトン油 0.20 µl)又はアセトン(対照)を各マウスの両耳に局所塗布する。クロトン油又はアセトンの塗布中は動物を拘束し、その後、ケージ中に放つ。クロトン油又はアセトンの塗布前と、塗布後予め定められた時間間隔において、動物のグループをハロタンで麻酔し、頸部脱臼によって安楽死させる。耳を切断して、秤量する。平均の耳重量を時間に対してプロットする。1 時点当たり計 4 匹を各化合物及びビヒクル対照に関して試験す

40

50

る。

【0030】

試験方法6： 鎮静副作用に関する研究

本研究には、フィゾスチグミン誘導致死率試験を用いている。この試験はVILLANI等が米国特許第4,659,716号に報告している鎮静試験方法の改変である。要約すると、フィゾスチグミン(1.9mg/kg s.c.)は、各プラスチックケージ(11cm×26cm×13cm)中に10匹ずつのグループ分けしたマウスに投与した場合に、90~100%致死率を生じる。フィゾスチグミンの前に例えば鎮静性抗ヒスタミン薬のような鎮静薬を投与されたマウスは、保護されて、生き残る。本研究では、フィゾスチグミンの60分間前に試験化合物を経口投与する。フィゾスチグミン投与後30分間に、生残マウス数を計数する。

10

【0031】

薬剤組成物

“製薬的に受容される塩”又は“その製薬的に受容される塩”なる用語は、製薬的に受容される非毒性酸から調製される塩又は溶媒和物を意味する。本発明の化合物の適当な製薬的に受容される酸付加塩は、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシラート)、安息香酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、ムチン酸塩、硝酸塩、パモ酸塩(pamoic)、パントテン酸塩(pathothenic)、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等を包含する。フマル酸水素塩が特に好ましい。

20

【0032】

本発明は、1種類以上の製薬的に受容されるキャリアーと共に処方された、本発明の化合物を1種類以上含む薬剤組成物を提供する。これらの薬剤組成物は特に、経口投与、結膜滴注、舌下投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与、頬側投与用に、又は局所投与用に、又は粉末若しくはエロゾルの吸入若しくは吹入による投与用に処方されうる。

【0033】

本発明の薬剤組成物はヒト及び他の哺乳動物に経口、舌下、非経口、皮膚、経皮、直腸、頬側、局所投与する、又は結膜滴注によって、又は口腔若しくは鼻腔スプレー若しくはエロゾルとして投与することができる。“非経口”投与なる用語は、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、皮内、皮下又は関節内注射及び注入を包含する。“経皮”なる用語は、皮膚を通しての薬物の輸送又は吸収を促進する又は修飾することができる種々の手段(“パッチ”等)の使用を包含する。“局所”なる用語は、皮膚上又は粘膜上への薬物含有組成物の塗布を意味する。

30

【0034】

経口投与形態

固体投与形態の、経口投与用の本発明の薬剤組成物は、カプセル剤、顆粒、ピル、粉末及び錠剤を包含する。このような固体投与形態においては、活性化合物は1種類以上の製薬的に受容される賦形剤若しくはキャリアー(例えば、クエン酸ナトリウム、リン酸二カルシウム)、充填剤若しくは増量剤(例えば、澱粉、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ケイ酸)、結合剤(例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、アラビアゴム)、保湿剤(例えば、グリセロール)、溶解遅延剤(solution retarding agent)(例えば、パラフィン)、崩壊剤(例えば、カンテン、炭酸カルシウム、澱粉、アルギン酸、シリケート、炭酸ナトリウム)、吸収促進剤(例えば、第4級アンモニウム化合物)、湿潤剤(例えば、セチルアルコール、グリセロールモノステアレート)、吸収剤(例えば、カオリン、ベントナイト粘土)、滑沢剤(例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム)及び/又は緩衝剤と混合されうる。

40

【0035】

固体形態のカプセル剤、糖衣錠、顆粒、ピル及び錠剤は、当該技術分野において知られた

50

被膜及び／又はシェル（例えば、腸溶性被膜）を有することができる。これらの組成物を胃腸管のある一定の部分において又は制御放出式、徐放式若しくは遅延放出式に有効成分（単数又は複数種類）を放出するように設計することもできる。

【0036】

有効成分（単数又は複数種類）がリンパ管吸収されるように、組成物を設計することもできる。

活性化合物（単数又は複数種類）を１種類以上の上記賦形剤と共にマイクロカプセルに封入する(micro-encapsulated)こともできる。

【0037】

経口投与用の液体投与形態は製薬的に受容されるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシル剤を包含する。液体投与形態はまた、一般に知られた希釈剤（例えば、水、他の溶剤、可溶化剤）、乳化剤（例えば、エタノール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、酢酸エチル、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油、オレイン酸、グリセロール、ポリエチレングリコール、ソルビタン脂肪エステル、及びこれらの混合物を含有することもできる。

10

【0038】

不活性希釈剤の他に、経口組成物は例えば湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤又はフレーバー剤(flavoring agent)のようなアジュバントも含有することができる。

懸濁液は、製薬的処方技術分野において知られた１種類以上の懸濁化剤を含有することができる。

20

【0039】

局所投与形態

本発明の化合物の局所投与用組成物は、溶液、懸濁液、飛まつ(droplet)、スプレー、軟膏、クリーム及び粉末を包含する。皮膚投与用に意図された組成物は、浸透促進剤及び当業者に知られた、他の作用剤を含有することができる。パッチ、包帯等も皮膚薬の投与のために用いることができる。

【0040】

治療的に有効な成分の他に、局所的投与のために意図された種々の製剤を含めた、局所投与用の本発明の組成物は、例えば殺菌性防腐剤及び張度作用剤(tonicity agent)のような、種々の処方用成分(formulatory ingredient)をさらに含むことができる。適当な殺菌性防腐剤の例は：塩化ベンザルコニウム、チメロザール、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデト酸二ナトリウム、ソルビン酸、ONAMER M及び当業者に知られた、他の作用剤を包含する。このような防腐剤は、用いられる場合には、典型的に、0.001重量%～1.0重量%の量で用いられる。製剤の張度又はモル浸透圧を調節するために用いることができる、適当な作用剤の例は塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、デキストロース・グリセリン及びプロピレングリコールを包含する。このような作用剤は、用いられる場合には、0.1重量%(wt%)～10.0重量%の量で用いられる。これらの組成物は好ましくは水性であり、3.5～8.0の範囲内のpHを有する。

30

40

【0041】

当業者によって理解されるように、組成物は、溶液、懸濁液、エマルジョン、ゲル及び侵食可能な固体眼インサート(solid ocular insert)を含めた、局所的投与(topical ophthalmic delivery)に適した、種々の投与形態で処方されることができる。

【0042】

非経口投与形態

非経口的注射用の薬剤組成物は、製薬的に受容される無菌水性又は非水性溶液、分散液、懸濁液、エマルジョン及び使用前に無菌の注射可能な溶液又は分散液に再構成する無菌粉末を包含する。種々の水性又は非水性キャリアー、希釈剤溶媒及びビヒクル（例えば、水、エタノール、グリセロール、グリコール）並びに植物油（例えば、オリーブ油）及び有

50

機エステル（例えば、オレイン酸エチル）又はこれらの混合物を用いることができる。例えばレシチンのようなコーティング物質の使用によって、粒度の制限によって及び界面活性剤の使用によって流動性を維持することができる。

【0043】

これらの組成物は例えば防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、抗菌剤、抗真菌剤、等張性作用剤(isotonic agent)、及び／又は吸収遅延剤のようなアジュバントを含有することもできる。吸収を長引かせる又は吸収を遅くする効果は、水溶解性の低い結晶質又は非晶質懸濁液を注射することによって得ることができる。薬物を油ビヒクル中に溶解若しくは懸濁させることによって、又は注射可能なデポ剤形（例えばポリラクチド・ポリグリコリド、ポリオルトエステル、ポリアンヒドリド(polyanhydrides)のような生分解性ポリマー中の薬物のマイクロカプセル化マトリックス）を用いることによって、又は薬物を保持するために多様な種類のリポソーム若しくはマイクロエマルジョンを用いることによっても、遅延吸収を得ることができる。注射用製剤は種々の方法によって滅菌することができる。

10

【0044】

吸入による投与

例えばノルケチフェンとしての、本発明の化合物は吸入によって投与されることができ、吸入は例えば喘息に罹患した患者のような、ある一定の患者には好ましい投与経路でありうる。例えば計量式吸入器、乾燥粉末吸入器及びネブライザーのような、種々の吸入デバイスを当業者によって知られるように用いることができる。

20

【0045】

直腸投与形態

直腸投与用の組成物は好ましくは座薬である。

【0046】

頬側投与形態

頬側投与用の組成物は好ましくは練り歯磨き、マウスウォッシュ、舌下調製物、チューインガム等である。

【0047】

舌下投与形態

種々のガレヌス製剤(galenic formulation)を用いることができる：薬物の濃厚溶液若しくは懸濁液を種々の滴下デバイスによって舌下に供給することができる；種々のエアロゾル・デバイスを用いて、薬物を口腔粘膜上にスプレーすることができる；特に設計された迅速溶解性錠剤、カプセル剤又は粉末を全投与量の迅速投与のために同様に用いることができる。

30

【0048】

経皮投与形態

本発明の化合物の経皮投与用組成物は、種々の既知のパッチ、包帯等を包含する。

【0049】

口腔（頬側）又は鼻腔スプレー若しくは飛まつ投与

口腔若しくは鼻腔スプレー又は飛まつ用の組成物は、溶液、懸濁液又は乾燥粉末の形態であることができ、薬物の鼻腔、頬側、気管支／肺、及び／又は胃吸収のために設計されることができる。

40

【0050】

治療投与量レベル

本発明の化合物はケトチフェンの重度な、用量を制限してしまうような鎮静副作用を発現しないので、本発明の化合物は、ケトチフェンについて現在用いられているよりも高い用量で投与することができる。

【0051】

本発明の薬剤組成物中の有効成分の実際の投与量レベルは、所望の治療効果を得るために変化させることができる。したがって、薬物使用量は変化し、例えば投与形態、疾患の重症度、投与頻度等に依存しうる。良性的気道若しくは気管支障害（例えば、喘息、気管支

50

炎等)に罹患した患者に対する薬剤として用いるためには、本発明の化合物の経口投与量は、体重60kgの患者に対して1日1～4回の0.5mg～約200mg、好ましくは1mg～20mg、の投与量レベルで用いられる。この1日投与量は種々の要因、例えば患者の体重及び疾患状態に依存して増減させることができる。

【0052】

例として、例えばアレルギー性鼻炎のような、季節性アレルギー状態に罹患した患者に対する薬剤として用いるためには、本発明の化合物の経口投与量は、体重60kgの患者に対して1日1～4回の0.1mg～約100mg、好ましくは1mg～20mg投与量レベルで用いられる。季節性アレルギー性結膜炎に罹患した患者に対しては、結膜嚢中に滴注するための本発明化合物を含有する溶液の濃縮物は、0.01%～4.0%、好ましくは0.02%～2.0%の有効成分を含有しうる。喘息に罹患した患者に対しては、本発明の化合物は、体重60kgの患者に対して1日1～4回の2mg～100mg、好ましくは2mg～20mgの経口投与量レベルで用いられる。投与頻度と投与量とは臨床医が、例えば患者の体重及び疾患重症度のような、種々の臨床的要因に基づいて判定する。眼使用は、典型的に、侵された眼への1日1～4回、1～2滴(又は固体若しくは半固体投与形態のある一定量)の局所投与を含む。皮膚使用は、典型的に、0.1%～10.0%の本発明の化合物を含有する軟膏の皮膚塗布を含む。

10

【0053】

経口投与製剤

錠剤製剤の例

20

成分	1錠当たり	10,000錠の バッチ当たり
ノルケトチフェン	3 mg	30 g
微結晶セルロース	30 mg	300 g
ラクトース	70 mg	700 g
ステアリン酸カルシウム	2 mg	20 g
FD&C ブルー #1 レーキ	0.03 mg	300 mg

30

【0054】

有効成分(上記実施例では、化合物ラセミ・ノルケトチフェン)にラクトース及びセルロースを、均質なブレンドが形成されるまで、ブレンドする。レーキを加え、さらにブレンドする。最後に、ステアリン酸カルシウムをブレンドして、生じた混合物を9/32インチ(7mm)浅い凹型パンチを用いて錠剤に圧縮成形する。賦形剤又は錠剤の最終重量に対する有効成分の比率(ration)を変えることによって、他の強度の錠剤を調製することができる。経口投与のために意図される製剤は、“経口投与製剤”なる見出しの下に上述した、この例の成分以外の又は付加的な成分を含有することができる。

40

【0055】

治療適応症

ケトチフェンが有用でありうるような適応症を含めた、種々の治療適応症に用いることができる。本発明の化合物は、ケトチフェンの薬理学的効果に類似する薬理学的効果を有するが、本発明の化合物は、親化合物(ケトチフェン)を治療目的で用いる場合に用量を制限してしまう重度な鎮静副作用を有さない。

【0056】

本発明は、非限定的にアレルギー性鼻炎、マルチ-システムアレルギー(multi-system al

50

lergies)、皮膚及び眼アレルギーを含めた、あらゆる形態のアレルギー障害の治療及び／又は予防方法を提供する。これらの方法は、単独異性体若しくは異性体混合物又はその製薬的に受容される塩若しくは溶媒和物のいずれかとして、本発明の薬物を哺乳動物に投与することを含む。

【0057】

本発明はまた、非限定的に喘息、気管支炎、気管支過反応性、咳及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）を含めた、気管支及び肺障害の治療及び／又は予防方法を提供する。これらの方法は、単独異性体若しくは異性体混合物又はそれらの製薬的に受容される塩若しくは溶媒和物のいずれかとして、本発明の薬物を哺乳動物に投与することを含む。

【0058】

本発明はまた、非限定的にアトピー性皮膚炎、蕁麻疹、他の掻痒性又は炎症性状態及び乾癬を含めた、皮膚障害の治療及び／又は予防方法を提供する。これらの方法は、単独異性体若しくは異性体混合物又はそれらの製薬的に受容される塩若しくは溶媒和物のいずれかとして、本発明の薬物を哺乳動物に投与することを含む。

【0059】

本発明は、例えばヒトのような哺乳動物における、例えば結膜炎、角膜炎、眼瞼炎、上強膜炎、強膜炎、前部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、眼内炎、視神経炎、頭部動脈炎、交感性眼炎、神経炎、動脈炎及び交感性眼炎のような形態の眼疾患を、ケトチフェン及びステロイドの眼過敏症、鎮静及び他の有害な症状発現を回避しながら、治療及び／又は予防する方法を提供する。これらの方法は、単独異性体若しくは異性体混合物又はそれらの製薬的に受容される塩若しくは溶媒和物のいずれかとして、本発明の薬物を哺乳動物に投与することを含む。

【0060】

本発明は、Zollinger - Ellison症候群、胃過敏症、腸炎、胃潰瘍若しくは十二指腸潰瘍、胃酸過多、胸焼け、運動障害(motility disorder)、胃逆流又は不快な胃酸分泌を含めた、例えば過反応性若しくは過分泌性症候群のような形態の胃腸疾患の治療及び／又は予防方法を提供する。これらの方法は、単独異性体若しくは異性体混合物又はそれらの製薬的に受容される塩若しくは溶媒和物のいずれかとして、本発明の薬物を哺乳動物に投与することを含む。

【0061】

同時投与

本発明はまた、1種類以上の本発明の化合物を、非限定的にアルブテロール、テルブタリン、フェノテロール、フォルモテロール又はサルメテロールを含めたアドレナリン作動性アンタゴニストと共に同時投与する方法をも提供する。それにより、上記ベータ - アンタゴニスト治療により誘発される副作用を除去又は衰えさせることができる。

【0062】

本発明はまた、本発明の化合物を、非限定的にアドレナリン作動性 β - 受容体、遮断薬又はシクロオキシゲナーゼ阻害剤を含めた、気管支過反応を惹起する作用剤又は薬物と共に同時投与し、それによってこのような治療法によって誘導される気管支過反応を除去又は軽減する方法をも提供する。本発明はまた、本発明の化合物を、下記クラス：眼圧降下薬、アドレナリン作動性アンタゴニスト、抗菌剤、抗ウイルス剤、ステロイド、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン・アンタゴニスト、リポキシゲナーゼ阻害剤、局部麻酔薬及び眼治療剤の少なくとも1種類の薬物と共に同時投与する方法をも提供する。本発明はまた、本発明の化合物を、例えばフェニルエフェドリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリンのようなうっ血除去薬と共に、又は例えばバシトラシン、ネオマイシン及びポリミキシンのような抗菌剤と共に同時投与する方法をも提供する。

【0063】

同等物

当業者は、本明細書に述べた本発明の特定の実施態様の多くの同等物を認識する、又はルーチンの実験のみを用いて確認することができるであろう。このような同等物は、単独異

10

20

30

40

50

性体及びそれを含有する組成物を、対応する異性体（単数又は複数）又は親化合物（ケトチフェン）若しくはその異性体に存在する副作用を回避しながら、治療使用することを包含する。同等物はまた、非常に多くの製薬的に受容される塩形態、例えば硫酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、二塩酸塩、メタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、又は適当である場合には、これらの1つ又は他の水和物形態をも包含する。Merck Index 第11版（1989）項目9089、209、3927、4628、8223、5053、5836、8142、2347、7765、1840、9720、7461、1317、4159及び963並びにこれらに引用された参考文献と、Am. Rev. Resp. Dis. 1988, 137: (4; 2/2)を参照のこと。同等物はまた、本発明の少なくとも1種類の化合物を、本明細書に挙げた、哺乳動物における疾患を克服するために用いられる任意の他の薬物と共に同時投与することを包含する。医薬分野に熟練した人々は、本明細書に指定した投与量よりも高い又は低い投与量が好ましいことがあることを認識することができ、投与量が本明細書に指示したよりも多い又は少ない頻度で投与されうることが認識するであろう。

10

【0064】

薬理学分野に熟練した人々は、気管支過反応が例えば喘息のような、種々の肺状態に罹患した患者に一般に見られることを理解する。その上、この技術分野に熟練した人々はさらに、気管支過反応が例えばアドレナリン作動性 β -受容体アゴニストのような薬物によって誘導されうることとも理解する。

【0065】

20

ある一定の薬理的性質（例えば、多様な種類のヒスタミン受容体に対する阻害活性、PAF-アンタゴニスト活性、酸化窒素シンターゼに対する効果、マスト細胞安定化活性等）を有する本発明の化合物は、本明細書に列挙した適応症以外の適応症に対しても有用である。このような適応症は本明細書に述べた本発明の特定の実施態様の同等物である。

【0066】

本発明の化合物の単独異性体を用いることによって、対応するジストマー(distomer)に存在する副作用を回避することができる。このような副作用は、例えば、心臓抑圧及び心臓不整脈のような心血管系副作用、例えば過敏症(irritation)のような胃腸副作用、又は例えば鎮静若しくは嗜眠状態のようなCNS副作用を包含しうる。全ての同等物は本発明に包含されるように意図される。

30

フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 60/197,905
(32)優先日 平成12年4月15日(2000.4.15)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/197,906
(32)優先日 平成12年4月15日(2000.4.15)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/197,985
(32)優先日 平成12年4月15日(2000.4.15)
(33)優先権主張国 米国(US)

前置審査

- (72)発明者 アベルグ、エイ、ケイ、グンナー
アメリカ合衆国 フロリダ、サラソタ、コンテンツ ストリート 902
(72)発明者 ライト、ジョージ、イー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ、ウースター、ハイランド ストリート 298
(72)発明者 チェン、ジャン、エル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ、シュリーズベリー、レッドランド ロード 23
(72)発明者 マイオリ、アンドリュー、ティ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ、ウースター、リー ストリート 15

審査官 中西 聡

- (56)参考文献 国際公開第98/043640(WO, A1)
特開昭48-085575(JP, A)
特表平03-504855(JP, A)
特表平05-506249(JP, A)
DONG, Q. et al, Reductive cleavage of TROC groups under neutral conditions with cadmium-lead couple, Tetrahedron Letters, 1995年, Vol.36, No.32, p.5681-5682
POLIVKA, Z. et al, 4H-Benzo[4,5-cyclohepta[1,2-b]thiophenes and 9,10-dihydro derivative s. Sulfonium analogs of pizotifen and ketotifen. Chirality of ketotifen. Synthesis of the 2-bromo derivative of ketotifen, Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 1989年, Vol.54, No.9, p.2443-2469

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 401/00-421/14
REGISTRY (STN)
CAplus (STN)