

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5042419号
(P5042419)

(45) 発行日 平成24年10月3日(2012.10.3)

(24) 登録日 平成24年7月20日(2012.7.20)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K	31/551	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 7
A 6 1 K 31/593 (2006.01)	A 6 1 K	31/593	
A 6 1 K 33/06 (2006.01)	A 6 1 K	33/06	
A 6 1 K 38/23 (2006.01)	A 6 1 K	37/30	

請求項の数 1 (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-246741 (P2001-246741)
 (22) 出願日 平成13年8月15日(2001.8.15)
 (65) 公開番号 特開2003-55226 (P2003-55226A)
 (43) 公開日 平成15年2月26日(2003.2.26)
 審査請求日 平成20年6月26日(2008.6.26)

(73) 特許権者 303046299
 旭化成ファーマ株式会社
 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地
 (72) 発明者 高▲柳▼ 涼一
 福岡県福岡市早良区南庄4-11-25-503
 (72) 発明者 佐藤 真一
 静岡県田方郡大仁町三福632番地の1
 旭化成株式会社内
 (72) 発明者 石津谷 俊則
 静岡県田方郡大仁町三福632番地の1
 旭化成株式会社内

審査官 三木 寛

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 骨形成促進剤および骨形成促進組成物

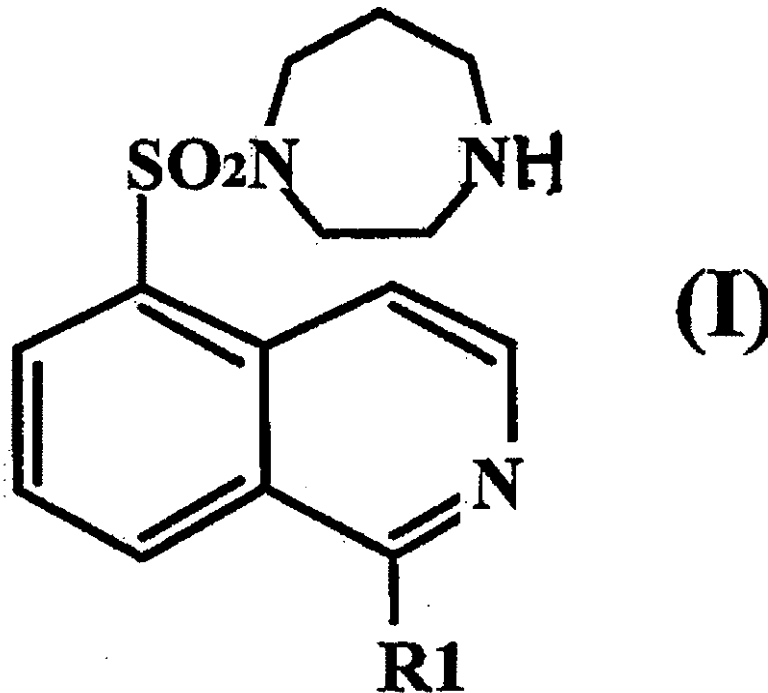
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(I)

【化1】

【化1】



10

20

(ただし、式中 R 1 は水素原子または水酸基を表す) で示される化合物またはその酸付加塩、もしくは水和物を含むことを特徴とする 骨誘導因子 - 2 (BMP-2) の発現促進剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、骨形成促進剤および骨形成促進組成物に関する。

【0002】

30

【従来の技術】

骨代謝は、主として骨形成を担う骨芽細胞と、骨吸収を担う破骨細胞の協調で営まれ、両者のバランスによって、骨組織は絶えず維持されている。一方、両者のバランスが、老化、卵巣機能の低下など様々な原因で崩れ、骨形成機能が低下したり、骨吸収機能が亢進すると、骨量は減少し、骨疾患が発生すると考えられる。現在、骨疾患の治療剤としてカルシウム剤、活性型ビタミンD3剤、カルシトニン、性ホルモン剤、ビスホスホネート剤等が主に使用されている。しかし、これら治療剤は、低下した体内のカルシウム量を増加させたり、骨吸収を抑制するものであって、失われた骨を積極的に増加、再生させるものではなく、対象疾患が限定されたり、臨床上の十分な効果が得られていないというのが現状である。

40

【0003】

また、骨形成促進物質として、近年、骨芽細胞の分化を促進する骨誘導因子(bone morphogenetic protein: 以下BMPと呼ぶ)-2の臨床応用が期待されている。しかし、BMP-2は、代謝等の問題から注射、しかも局所投与に限定される等の問題を抱えており、全身投与可能で、BMP-2を増やし、骨形成を促進する低分子医薬の登場が久しく待たれていた。

一方、一般式(I)で示される化合物は、Rhoキナーゼ、ミオシン軽鎖リン酸化酵素、プロテインキナーゼCといったキナーゼ阻害活性を有し、血管平滑筋弛緩作用、血流増加作用、血圧低下作用、脳、心臓保護作用等を示し、血管拡張剤(特に、狭心症治療剤)、脳、心臓保護剤、骨粗しょう症治療剤等において有効な物質であることは、既に公知である(例えば特開昭61-152658号公報、特開昭61-227581号公報、特開平

50

2 - 2 5 6 6 1 7 号公報、特開平 4 - 2 6 4 0 3 0 号公報、特開平 6 - 0 5 6 6 6 8 号公報、特開平 6 - 0 8 0 5 6 9 号公報、特開平 7 - 8 0 8 5 4 号公報、WO 9 8 / 0 6 4 3 3、WO 0 0 / 0 3 7 4 6、Br. J. Pharmacol., 98, 1091 (1989), J. Pharmacol. Exp. Ther., 259, 738 (1991), Circulation, 96, 4357 (1997), Cardiovasc. Res., 43, 1029 (1999)。

【 0 0 0 4 】

しかし、一般式 (I) で示される化合物が、骨形成促進作用を有する、および一般式 (I) で示される化合物とカルシウム剤、活性型ビタミン D 3 剤、カルシトニン、ホルモン剤、ビスホスホネート、副甲状腺ホルモンからなるグループから、各々薬剤として許容できる少なくとも 1 つ以上の治療薬を併用した骨形成促進組成物が、骨粗しょう症に有用である旨、それを示唆する記載は認められない。

10

【 0 0 0 5 】

【発明が解決しようとする課題】

従来より、骨形成促進を期待し得る新たな医薬の提供が望まれていた。

【 0 0 0 6 】

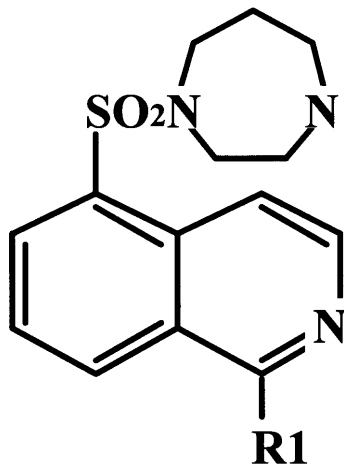
【課題を解決するための手段】

発明者は、このような骨形成促進効果について、鋭意研究を重ねた結果、驚くべきことに、下記の一般式 (I) で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物、もしくは骨形成促進組成物が、骨形成促進に有効であることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、下記一般式 (I)

20

【 0 0 0 7 】

【化 2 】



(I)

30

【 0 0 0 8 】

(ただし、式中 R 1 は水素原子または水酸基を表す) で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物を有効成分とする、骨形成促進剤および骨形成促進組成物である。さらに本発明は、下記 (a)、(b) のうち、それぞれ少なくとも一種を含むことを特徴とする骨形成促進組成物

40

(a) 一般式 (I) (ただし、式中 R 1 は水素原子または水酸基を表す) で示される化合物またはその酸付加塩、もしくは水和物、

(b) カルシウム剤、活性型ビタミン D 3 剤、カルシトニン、性ホルモン剤、ビスホスホネート、副甲状腺ホルモン

である。

【 0 0 0 9 】

本発明の一般式 (I) で示される化合物は、公知の方法、例えば、Chem. Pharam. Bull., 40, (3) 770-773 (1992)、特開昭 6 1 - 1 5 2 6 5 8 号公報等に記載されている方法に

50

従って合成することができる。また、その酸付加塩は、薬学上許容される非毒性の塩が好ましく、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等の無機酸、および酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。

【0010】

水和物の例としては、例えば一般式(Ⅰ)で示される化合物1分子に対する水分子の割合が1/2~3である水和物が挙げられる。

発明者らは一般式(Ⅰ)(ただし、式中R1は水素原子または水酸基を表す)で示される化合物またはその酸付加塩、もしくは水和物はBMP-2のmRNA量を増加させ、骨形成促進剤として有効であることを見出した。すなわち、本発明は、骨疾患、例えば骨折、骨欠損、骨粗しょう症、骨軟化症、骨減少症、腰背痛、骨ページェット病、硬直性脊椎炎、歯周疾患、慢性関節リウマチ、変形性関節症等に有効な骨形成促進剤、あるいは骨形成促進組成物である。

10

【0011】

本発明の、骨形成促進剤および骨形成促進組成物を、投与に適した形の製剤として調整するのに際しては、上述の一般式(Ⅰ)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物と、公知の医薬上許容される担体とを混合すればよい。この担体としては、例えば、ゼラチン；乳糖、グルコース等の糖類；小麦、米、とうもろこし澱粉等の澱粉類；ステアリン酸等の脂肪酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩；タルク；植物油；ステアリンアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール；ガム；ポリアルキレングリコール等が挙げられる。

20

【0012】

また、液状担体としては、一般に水、生理食塩液、デキストロースまたは類似の糖溶液、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等のグルコール類が挙げられる。カプセル剤となす場合には、通常ゼラチンを用いてカプセルを調整することが好ましい。

以上のような担体と一般式(Ⅰ)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物よりなる本発明の骨形成促進剤および骨形成促進組成物中には、例えば0.01重量%以上、また80重量%以下、好ましくは60重量%以下の有効成分を含む例が挙げられる。

【0013】

投与方法は、経口投与や非経口投与が挙げられる。経口投与に適した剤形としては、錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、液剤、エリキシル剤等が挙げられ、非経口投与に適した剤形としては、液剤が挙げられる。

30

非経口的に筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射で投与する場合、一般式(Ⅰ)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物を等張にするために、食塩または、グルコース等の他の溶質を添加した無菌溶液として投与される。

【0014】

注射により投与する場合には、滅菌水、塩酸リドカイン溶液(筋肉内注射用)、生理食塩液、ブドウ糖、静脈内注射用溶液、電解質溶液(静脈内注射用)等で溶解することも好ましい。このようにして溶解した場合には、通常0.01重量%以上、また20重量%以下、好ましくは0.1重量%以上、また10重量%以下の有効成分を含むように調整されることがある。経口投与の液剤の場合、0.01-20重量%の有効成分を含む懸濁液またはシロップが好ましい例として挙げられる。この場合における担体としては、香料、シロップ、製剤的ミセル体等の水様賦形剤が挙げられる。

40

【0015】

なお、本発明の骨形成促進組成物は前述(a)、(b)のうちそれぞれ少なくとも一種をあらかじめ混合した合剤のみならず、キットまたは医薬パックの形のような非混合的組み合わせをも含む意味である。

本発明の骨形成促進剤および骨形成促進組成物の投与量は、被投与者の年齢、健康状態、体重、症状の程度、同時処置があるならばその種類、処置頻度、所望の効果の性質、ある

50

いは投与経路や投与計画などによって異なるが、一般には、非経口投与で0.01-20mg/kg・日、経口投与で0.02-40mg/kg・日が挙げられる。

【0016】

【実施例】

以下に実施例を挙げ、この発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0017】

【実施例1】

培養ヒト骨芽細胞に、被験液（一般式（I）式中R1は水酸基）を10 μM加え、48時間培養した。BMP-2のmRNA量は、quantitative RT-PCR法で、骨芽細胞の分化と正相関する

10

オステオカルシンのmRNA量は、ノーザンプロット法で測定した。

一般式（I）（式中R1は水酸基）は、BMP-2のmRNA量を3.5倍に、オステオカルシンのmRNA量を9倍に増やした。

【0018】

【発明の効果】

本発明によれば、骨形成促進剤および骨形成促進組成物が提供できる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	38/24 (2006.01)	A 6 1 K 37/38
A 6 1 K	38/22 (2006.01)	A 6 1 K 37/24
A 6 1 P	1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/08
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12

- (56)参考文献 国際公開第1998/006433(WO, A1)
 国際公開第2000/078351(WO, A1)
 国際公開第2001/017562(WO, A1)
 国際公開第2001/056988(WO, A1)
 特開昭61-152658(JP, A)
 Life Sciences, 2001年 8月10日, Vol.69(12), p.1441-1453
 Cardiovascular Res., 1999年, Vol.43(4), p.1029-1039
 American Journal of Physiology, 2000年, Vol.278, p.C57-C65

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/12
 A61K 31/551
 A61K 31/593
 A61K 33/06
 A61P 43/00
 CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)