

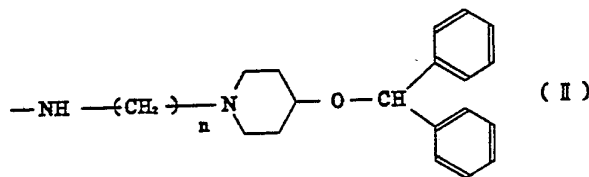
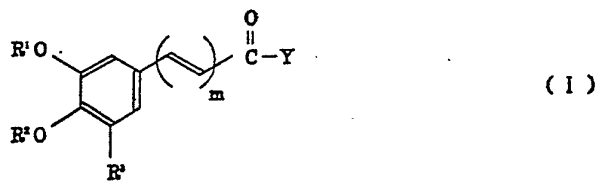


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類<sup>4</sup> A61K 31/12, 31/215, 31/22 A61K 31/445</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 88/04169</p> <p>(43) 国際公開日 1988年6月16日 (16.06.88)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP87/00932 (22) 国際出願日 1987年12月1日 (01. 12. 87) (31) 優先権主張番号 特願昭61-284169 (32) 優先日 1986年12月1日 (01. 12. 86) (33) 優先権主張国 JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) テルモ株式会社 (TERUMO KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP] 〒151 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 小澤慎司 (OZAWA, Shinji) [JP/JP] 若林利生 (WAKABAYASHI, Toshio) [JP/JP] 〒151 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号 テルモ株式会社内 Tokyo, (JP) 杉尾和夫 (SUGIO, Kazuo) [JP/JP] 〒183 東京都府中市幸町1丁目39番18号 Tokyo, (JP) 飯野靖彦 (IINO, Yasuhiko) [JP/JP] 〒184 東京都小金井市貫井南町4丁目12番37号 Tokyo, (JP) 室田誠逸 (MUROTA, Seiitsu) [JP/JP] 〒112 東京都文京区小石川3丁目8番11-301号 Tokyo, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 高木千嘉, 外 (TAKAGI, Chiyoshi et al.) 〒102 東京都千代田区麹町3丁目2番地 相互第一ビル Tokyo, (JP) (81) 指定国 BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), IT (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title: DRUG FOR NEPHRITIS

(54) 発明の名称 腎炎治療剤

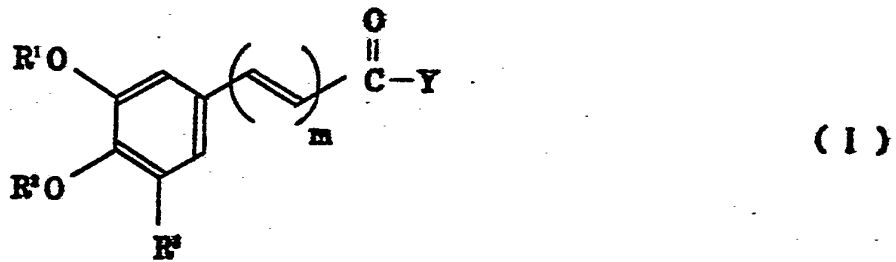


(57) Abstract

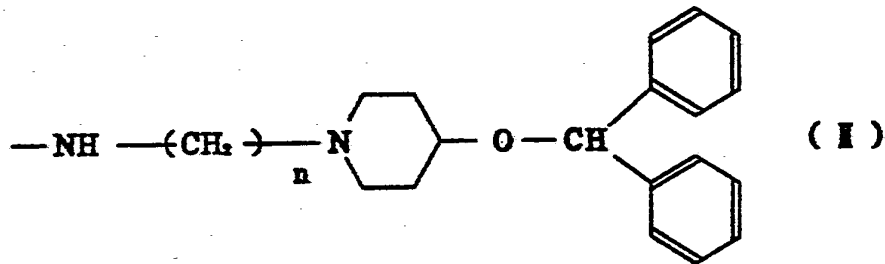
A drug for nephritis, which comprises an ω-(3,4-dihydroxyphenyl)alkenecarbonyl derivative represented by general formula (I), wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>, which may be the same or different, each represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a lower alkoxy carbonyl group, a lower alkoxy-lower alkyl group or a hydroxy-protective group, R<sup>3</sup> represents a hydrogen atom or a lower alkoxy group, m represents an integer of 1 or 2, and Y represents an alkyl group, an aralkyl group, an alkoxy group, and an alkoxyloxy group or a group represented by formula (II), wherein n represents an integer of 1 to 5. This drug is particularly effective for treatment of chronic nephritis.

(57) 要約

本発明は一般式 ( I )



(式中 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルキル基または水酸基の保護基を示し、R<sup>3</sup> は水素原子または低級アルコキシ基を示し、m は 1 または 2 の整数を示し、Y はアルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、アラルキルオキシ基また式 ( II )



(式中 n は 1 ないし 5 の整数を示す) で表わされる基を示す)

で示される、 $\alpha$ -3, 4-ジヒドロキシフェニル-アルケンカルボニル誘導体を含む腎炎治療剤である。

本発明の薬剤は特に慢性腎炎の治療に有効である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	MR	モーリタニア
AU	オーストラリア	GA	ガボン	MF	マラウイ
BB	バルバドス	GB	イギリス	NL	オランダ
BE	ベルギー	HU	ハンガリー	NO	ノルウエー
BG	ブルガリア	IT	イタリア	RO	ルーマニア
BJ	ベナン	JP	日本	SD	スーダン
BR	ブラジル	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CF	中央アフリカ共和国	KR	大韓民国	SN	セネガル
CG	コンゴ	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソビエト連邦
CH	スイス	LK	スリランカ	TD	チャード
CM	カメルーン	LU	ルクセンブルグ	TG	トーゴ
DE	西ドイツ	MC	モナコ	US	米国
DK	デンマーク	MG	マダガスカル		
FI	フィンランド	ML	マリ		

## 明 細 書

### 腎 炎 治 療 剤

#### 5 技 術 分 野

本発明は腎炎治療剤に関し、さらに詳しくはフェニル誘導体を含む腎炎治療剤に関するものである。

本発明の薬剤は特に慢性腎炎の治療に有効である。腎炎は血尿を主要症状とする腎疾患であるがその発症や進展のメカニズムは現在まだ不明の点が多い。しかし最近にいたり、次第に動物での各種の腎疾患モデルの研究が進み、それを使用して薬物の評価が行なわれている。

#### 背 景 技 術

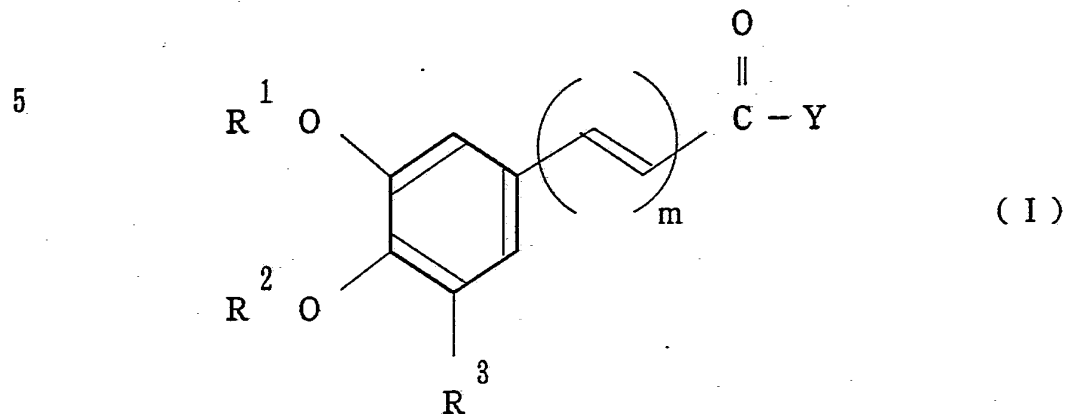
現在、ステロイド性および非ステロイド性の抗炎症剤や抗凝血剤がある種の腎炎に用いられているが、腎炎に対して確実に治療効果を示す薬剤はまだ見いだされておらず、安静や食事療法が治療の主体であり、真に有効な治療薬の出現が望まれている。

本発明者等は前に新規なフェニル誘導体を種々合成し、その薬理作用を研究した結果、それらが優れた血小板凝集抑制作用を有することを知り特許出願をなした（特願昭61-2682、同61-6091）。そしてさらに研究を進めた結果、後述するフェニル誘導体が牛血清アルブミン（BSA）投与によって生ずるラットの慢性腎炎を顕著に抑制する作用を有することを知り本発明を完成した。

## 発明の開示

本発明によれば下記の腎炎治療剤が提供される。

## 1) 一般式 (I)

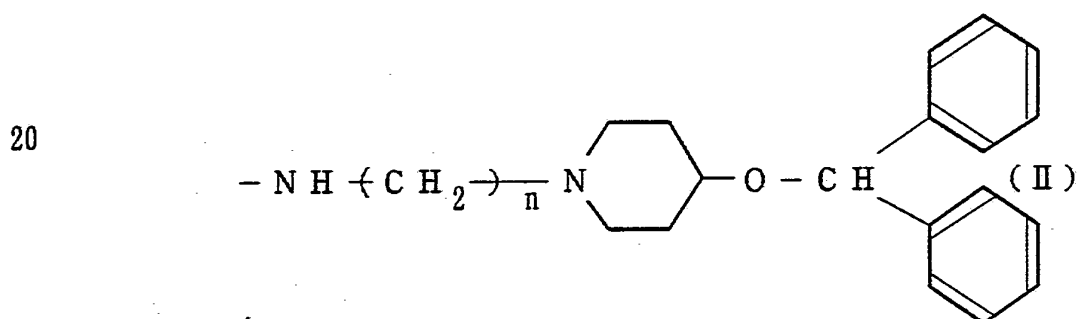


[式中  $R^1$  および  $R^2$  は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルキル基または水酸基の保護基を示し、 $R^3$  は水素原子または低級アルコキシ基を示し、 $m$  は 1 または 2 の整数を示し、 $Y$  はアルキル基、アラ

15

ルキル基、アルコキシ基、アラルキルオキシ基また

式 (II)



(式中  $n$  は 1 ないし 5 の整数を示す) で表わされる基を示す]

25

を有するフェニル誘導体を含む腎炎治療剤。

2) 前記式 (I) において、 $R^1$  が低級アルキル基である第1項記載の腎炎治療剤。

5 3) 前記式 (I) において、 $R^2$  が水素原子または低級アルコキシカルボニル基である第1項記載の腎炎治療剤。

4) 前記式 (I) において、Yが式 (II) (但しnは2である) で表わされる基である第1項記載の腎炎治療剤。

10 5) 前記式 (I) において、Yが炭素原子数1ないし20を有するアルキルまたはアルコキシ基である第1項記載の腎炎治療剤。

6) 前記式 (I) において、Yがアルキル部分の炭素原子数が1ないし5のフェニルアルキル基である第1項記載の腎炎治療剤。

15 上記式 (I) の置換分  $R^1$  ないし  $R^3$  において、“低級アルキル基”なる語は炭素原子数1ないし4を有する直鎖状または分岐鎖状のアルキル基、好ましくはメチル、エチル、イソプロピル、n-プロピル等を意味し、“低級アルコキシ基”なる語は炭素原子数1ないし4を有する直鎖状または分岐鎖状のアルコキシ基、好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、n-プロポキシ等を意味する。

20 水酸基の保護基とは、有機合成化学の分野において水酸基を保護するために通常使用される基を意味し、その好ましい例として低級アルコキシ低級アルキル基、ベンジル基、テトラヒドロフラニル基、トルオイル基、アシル基等があげられる。

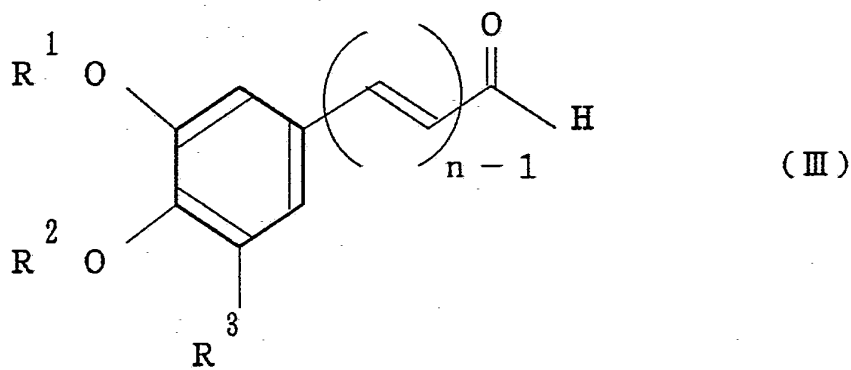
25

さらに置換分 Y の定義において、“アルキル基”または  
 “アルコキシ基”は好ましくは炭素原子数 1 ないし 20 特に  
 好ましくは 7 ないし 15 を有する直鎖状または分岐鎖状の  
 アルキル基またはアルコキシ基を意味し、“アラルキル基”  
 5 は好ましくはアルキル部分の炭素原子数が 1 ないし 5 の  
 フェニルアルキル基を意味する。

本発明において使用される前記式 (I) を有するフェニル  
 誘導体は新規化合物であって、置換分 Y の種類に従って  
 下記の方法によって製造される。

10 即ち前記式 (I) において Y がアルキル基またはアラル  
 キル基を示す化合物は、

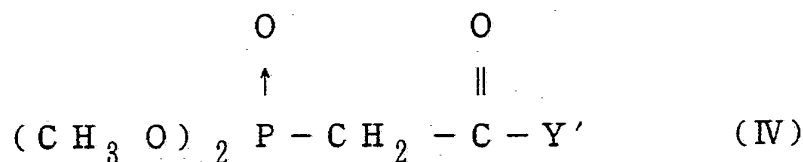
式 (III)



[式中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  および  $m$  は前述したものと同一  
 20 意義を有する]

で示されるアルデヒド誘導体と

式 (IV)

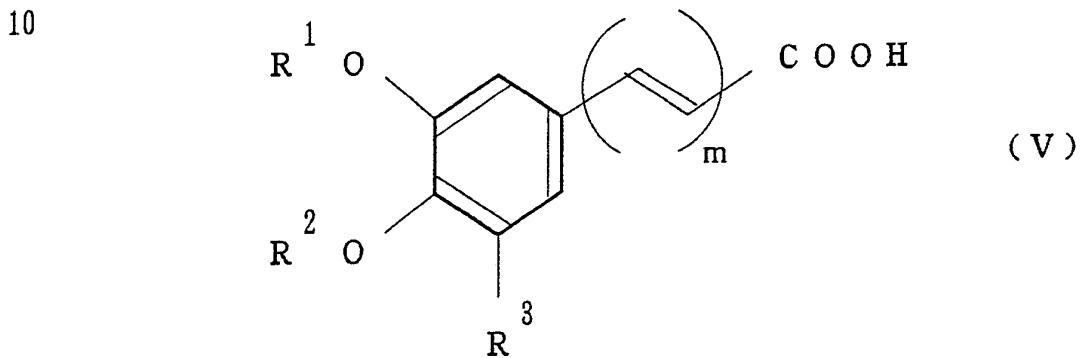


- 5 -

〔式中 Y' はアルキル基またはアラルキル基を示す〕

を有するカルボニル化合物と反応させることによって製造される。上記反応はテトラヒドロフラン、1,2 - ジメトキシエタン、ベンゼンなどを溶媒とし、水素化ナトリウム、カリウムブトキシドのような塩基の存在下で好適に実施される。

前記式 (I) において Y がアルコキシ基、アラルキルオキシ基または前記式 (II) で表わされる基である化合物は式 (V)



〔式中 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> および m は前述したものと同一意義を有する〕

で示されるカルボン酸誘導体またはその反応性誘導体と式 (VI)



〔式中 Y'' はアルコキシ基、アラルキル基または前記式 (II) で表わされる基を示す〕

で示されるアルコールまたはアミン誘導体と反応させることによって製造される。上記反応はジクロロメタンのよう

25

な適当な溶媒中、エチル炭酸クロライド、または N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドのような縮合剤の存在下で好適に実施される。

5 本発明の前記フェニル誘導体 (I) は、腎炎、特に慢性腎炎の治療に有効に使用され、投与量は症状により異なるが、一般に成人 1 日量 1 ~ 1000mg、好ましくは 10 ~ 500 mg であり、症状に応じて必要により 1 ~ 3 回に分けて投与するのがよい。投与方法は投与に適した任意の形態をとることができ、特に経口投与が望ましいが静注も可能である。

10 本発明の化合物は有効成分若しくは有効成分の 1 つとして単独又は通常の方法で製剤担体あるいは賦形剤等と混合され、錠剤、糖衣錠、散剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁剤、乳剤、注射液等に製剤化された種々の形態で適用できる。担体あるいは賦形剤の例としては炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、でんぷん、ブドウ糖、乳糖、デキストリン、  
15 アルギン酸、マンニトール、タルク、ステアリン酸マグネシウム等があげられる。

次に製造例、製剤例および試験例を示して本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに何ら限定される  
20 ものではない。

#### 製造例 1

5 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 2,4 -  
ペンタジエノン酸 15 g (68.1mmol) をジクロロメタン  
400 ml に溶解し、0 °C に冷却し、トリエチルアミン 21ml  
25 (150mmol) を加え、次いでエチル炭酸クロライド 14.3ml

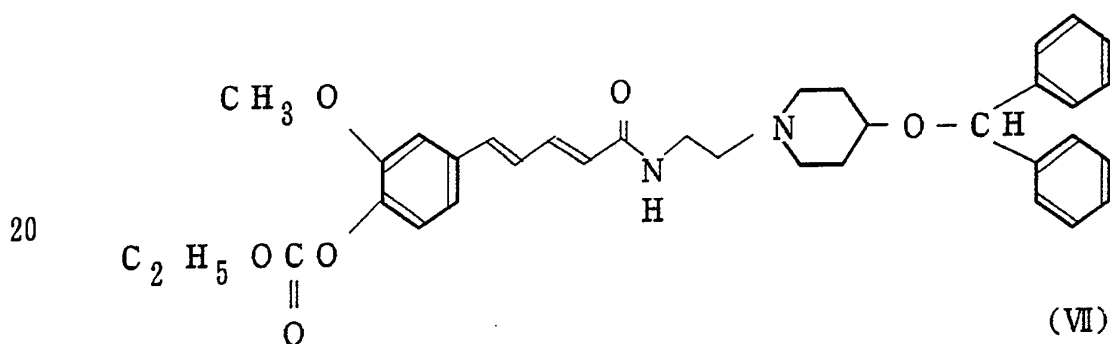


- 7 -

(150mmol)を加え、0℃で1時間攪拌した。

一方、1 - (2 - フタロイルアミノエチル) - 4 - ベン  
ズヒドロキシピペリジン30g (68.1mmol)のエタノール  
溶液(400ml)に、80%ヒドラジンヒドレート4.26g (68.1  
5 mmol)を加え2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、  
得られる残渣にジクロルメタン400 mlを加え、先に調製し  
た反応液に加え室温で14時間攪拌した。

反応液を濾過し、濾液を1N - 塩酸、水、飽和炭酸水素  
ナトリウム水溶液で順次洗浄し、有機層を硫酸ナトリウム  
10 で乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノールより  
再結晶し、1 - [2 - [5 - (3 - メトキシ - 4 - エトキ  
シカルボニルオキシフェニル) - 2,4 - ペンタジエノイル]  
アミノエチル] - 4 - ベンズヒドロキシピペリジン27.8g  
(47.7mmol)を得た。このものの分光学的データは下記式  
15 の構造(VI)を支持する。



25

(以下余白)

- 8 -

P H R ( C D C l <sub>3</sub> ) δ :

1.33(3H,t,J=8Hz), 1.52~3.0(10H,m), 3.16~  
3.78(3H,m), 3.78(3H,s), 4.22(2H,q,J=8Hz),  
5.42(1H,s), 5.88(1H,d,J=15Hz), 6.55~7.67  
(16H,m)

I R : ν <sub>max</sub> C H C l <sub>3</sub> ( c m <sup>-1</sup> ) : 3400, 1762, 1660,  
1615, 1510, 1255

## 製造例 2

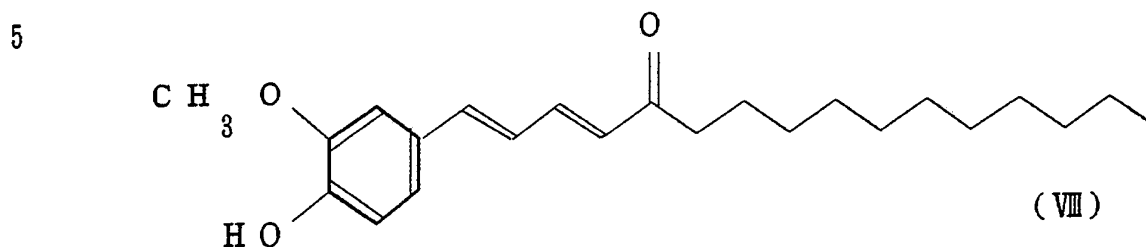
アルゴン雰囲気下、3-(3-メトキシ-4-メトキシ  
メチルオキシフェニル)プロペナル7.00gと2-トリデ  
カノン12.50gを、テトラヒドロフラン120ml、水30ml、  
エタノール30mlの混合溶媒に溶解し室温にて10%水酸化ナ  
トリウム水溶液15.1mlを添加した。室温で16時間反応させ  
た後、氷冷下に1規定塩酸37mlを加えた。反応混液を減圧  
濃縮した後、残渣を氷冷中に注ぎ、これより酢酸エチルに  
て3回抽出を行なった。抽出有機層を水洗し、無水硫酸ナ  
トリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し抽出残渣19.4gを  
得た。

該残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し  
ベンゼン・酢酸エチル(98対2)溶出画分より1-(3-  
メトキシ-4-メトキシメチルオキシフェニル)-5-オ  
キシ-1,3-ヘキサデカジエン9.15gを得た。

該化合物4.75gを80%酢酸水溶液100mlに溶解し、加熱  
還流下に5時間反応させた。反応混液を減圧乾固し残渣  
4.80gを得た。該残渣をエーテル・ヘキサン(1対1)

より再結晶し 1 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - オキソ - 1.3 - ヘキサデカジエン 2.15 g を得た。

該化合物の分光学的データは下記式 (VIII) の構造を支持する。



10  $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}) :$   
 2.55 (2H, t, J=7Hz), 3.88 (3H, s), 6.18 (1H, d, J=15Hz)

MS (m/q) : 358 (分子イオンピーク)

### 製造例 3

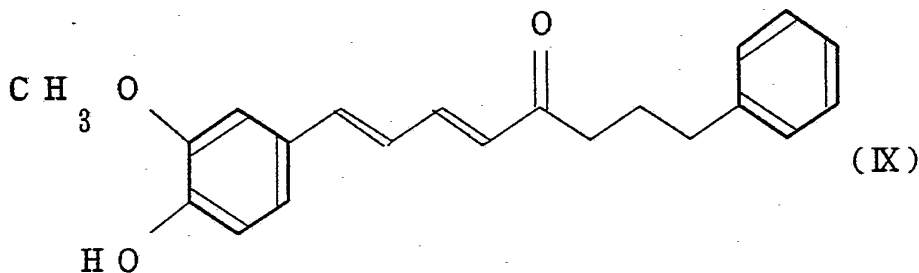
15 アルゴン雰囲気下、メチルリン酸ジメチル 2.804 g を乾燥テトラヒドロフラン 60ml に溶解、ドライアイス・メタノール浴で冷却し n - ブチルリチウム - n - ヘキサン溶液 (1.55M) 16.0ml を滴下した。5分後に、4 - フェニルブタン酸メチル 4.073 g を添加し冷浴のまま 1.5 時間反応させた。反応混液にメタノール 5 ml を添加の後、室温にもどし水 30ml を加え、これよりクロロホルムにて 3 回抽出を行なった。抽出有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を減圧留去し抽出残渣 5.448 g を得た。

20 該残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し塩化メチレン溶出画分より (2 - オキソ - 5 - フェニルペンチ

25

- 10 -

ル) - ホスホン酸ジメチル 3.951 g を得た。該化合物  
 1.081 g と 3 - (3 - メトキシ - 4 - メトキシメチルオキ  
 シフェニル) プロペナール 0.845 g を塩化メチレン 2 ml に  
 溶解し、該溶液を 50% 水酸化ナトリウム水溶液 2.2 ml と  
 5 硫酸水素テトラブチルアンモニウム 65mg と塩化メチレン  
 4.4 ml の混液に室温にて滴下攪拌した。室温にて 20 分反応  
 させた後水 60ml を加え、これより塩化メチレンにて 3 回抽  
 出を行なった。抽出有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで  
 乾燥後溶媒を減圧留去し抽出残渣 1.411 g を得た。該残渣  
 10 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しベンゼン・  
 酢酸エチル 19 対 1 溶出画分より 1 - (3 - メトキシ - 4 -  
 メトキシメチルオキシフェニル) - 5 - オキソ - 8 -  
 フェニル - 1.3 - オクタジエン 0.765 g を得た。該化合物  
 0.490 g をメタノール 10ml に溶解し、これに酸性イオン交  
 換樹脂 (DOWEX50W×8) 1.3 g を加えた。室温にて一夜反応  
 15 させた後、イオン交換樹脂を濾去、母液を減圧乾固して  
 1 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - オ  
 キソ - 8 - フェニル - 1.3 - オクタジエン 0.384 g を得た。  
 該化合物の分光学的データは下記式 (IX) の構造を支持す  
 20 る。



- 1 1 -

I R  $\nu$   $\text{CHCl}_3$   $\text{max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3540, 1670

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

3.87(3H,S), 6.17(1H,d,J=15Hz)

5

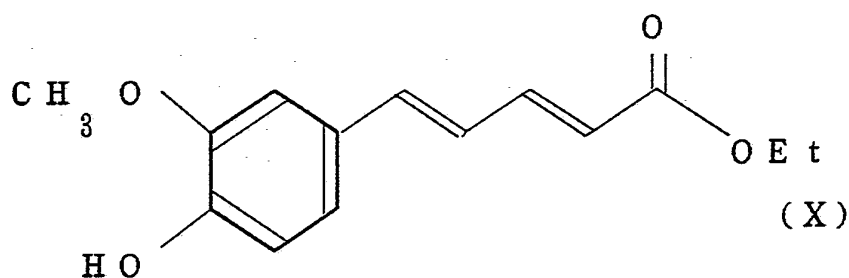
#### 製造例 4

水酸化ナトリウム13.1g (0.329mol)を水400 mlに溶解し、  
バニリン50g (0.329mol)を加え、溶解させる。この溶液に  
室温でクロル炭酸エチル50g (0.46mol, 1.4eq)を加え、  
室温で3時間攪拌する。生成した結晶をろ取り、水で良く  
10 洗浄し、乾燥させ、3-メトキシ-4-エトキシカルボニ  
ルオキシベンズアルデヒドを68.8g (93.3%)得た。

60% NaH、12.8g (0.32mol, 1.2eq)を乾燥n-ヘ  
キサンで洗浄し、乾燥THF 1.2lを加えた。-15°Cに冷  
却し、攪拌下、トリエチルホスホノクロトネート80g  
15 (0.32mol, 1.2eq)を30分間で滴下し、更に-10°Cで3時  
間攪拌した。3-メトキシ-4-エトキシカルボニルオキ  
シベンズアルデヒド57.9g (0.266mol, 1eq)を乾燥  
THF 100 mlに溶解し、先の反応液に10分間で滴下した。  
20 反応液を室温にもどし、一夜攪拌し、飽和塩化アンモニア  
水溶液を加えたのち水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢  
酸エチル層を1N HCl、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナ  
トリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を100 ml  
のエタノールより再結晶し5-(3-メトキシ-4-エト  
25 キシカルボニルオキシフェニル)-2,4-ペンタジエノン

- 1 2 -

酸エチルを50g (59%) 得た。上記生成物19.0gをメタ  
 ノール180 mlに溶解し室温にて28%アンモニウム水50mlを  
 添加した。室温で16時間反応させた後反応混液を減圧濃縮  
 した後、残渣を水に注ぎクロロホルムにて2回抽出を行  
 5 なった。抽出有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥  
 後溶媒を減圧留去し、抽出残渣17.3gを得た。該残渣をシ  
 リカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルム溶  
 出画分よりエチル - 5 - (3 - メトキシ - 4 - ハイドロキ  
 シフェニル) - 2,4 - ペンタジエノエート12.8gを得た。  
 10 このもののスペクトルデータは下記式 (X) を支持する。



15

 $^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm})$ 

1.32(3H, t, J=7Hz), 3.88(3H, s), 4.03(2H, q, J=7Hz), 5.87(1H, d, J=15Hz)

## 製 剤 例

20

製剤例 1 : 散 剤

原 料 名	処 方 量
処 方 化 合 物 VII	200 mg
乳 糖	700 mg
トウモロコシデンプン	100 mg

製法：60メッシュの篩を通した化合物Ⅶ粉末と50メッシュの篩を通した乳糖および120メッシュの篩を通したトウモロコシデンプンをV型混合機で混合し散剤とする。

5 製剤例 2 : 顆粒剤

	原 料 名	処 方 量
	処 方 化 合 物 Ⅷ	200 mg
	乳 糖	684 mg
	トウモロコシデンプン	100 mg
10	ヒドロキシプロピルセルロース	16 mg

製法：60メッシュの篩を通した化合物Ⅷ粉末と50メッシュの篩を通した乳糖および120メッシュの篩を通したトウモロコシデンプンをV型混合機で混合したのちヒドロキシプロピルセルロース水溶液を加えて双軸練合機で混ぜ押し造粒機で造粒した後、60℃で乾燥し、オシレーターで整粒し、12メッシュを通り60メッシュを通らない物を顆粒とする。

15

製剤例 3 : カプセル

20 実施例2の顆粒に0.1%のステアリン酸マグネシウムを加え、混合した後4号カプセルに充填する。

(以下余白)

## 製剤例 4 : 化合物 X 軟カプセル

## 溶解液処方

	化合物 X	20 mg
	大豆油	250 mg
5	セスキオレイン酸ソルビタン	30 mg

## ゼラチン皮膜液処方

	ゼラチン	220 kg
	グリセリン	66 kg
	メチルパラベン	0.44kg
10	プロピルパラベン	0.11kg
	黄色 5 号	0.11kg
	精製水	180 kg

製法：溶解液処方を 60℃ で溶解し、30℃ まで冷却した

後ロータリーカプセル機で充填成型を行なう、

15 洗浄、乾燥し、軟カプセルとする。

## 製剤例 5 : 錠剤

	原料名	処方量
	化合物 X	20 mg
	乳糖	41 mg
20	トウモロコシデンプン	30 mg
	カルボキシエチルセルロース	
	カルシウム	6.5 mg
	メチルセルロース 25cP	1.5 mg
	ステアリン酸マグネシウム	1.0 mg



5 製法：化合物Ⅸ、乳糖、トウモロコシデンプンおよび  
カルボキシメチルセルロースカルシウムをV型  
混合機で混ぜ、メチルセルロース水溶液と共に  
練合した後、押出し造粒機で造粒し、60℃で乾  
燥する。乾燥した顆粒にステアリン酸マグネシ  
ウムを加えて混合し、打錠機で打錠し錠剤とす  
る。

## 製剤例 6 : 軟膏

原料名	処方量
10 化合物Ⅷ	1 g
パラオキシ安息香酸ブチル	0.05 g
プロピレングリコール	2.5 g
ポリソルベート 80	2.5 g
白色ワセリン	93.45 g

15 製法：白色ワセリン以外の成分を60℃で溶解する。別  
に、白色ワセリンを70℃で溶解し、両溶解液を  
序々に混ぜながら冷却して軟膏剤とする。

## 製剤例 7 : 坐剤

原料名	処方量
20 化合物Ⅶ	50mg
ウィテップゾール	1650mg

製法：60℃で熔融し、冷却しながら攪拌し、servacを  
もちいてアルミ箔に充填し坐剤とする。

(以下余白)

## 製剤例 8 : 注射剤

	原 料 名	処 方 量
	化 合 物 IX	5 mg
	ポリソルベート 80	50mg
5	注 射 用 蒸 溜 水	1 ml

製法：化合物IXをポリソルベート80に溶解した後、注射用蒸溜水を加えて溶かし除菌ろかしてアンプルに無菌充填して注射剤とする。

## 試 験 例

10 木原等の方法 (Acta Pathologia Japonica, 28, 859-866 (1978年)) に従って本発明のフェニル誘導体 (I) の腎炎抑制作用を試験した。

即ち、3週令のFisher系雄性ラットに牛血清アルブミン (BSA) 2mgを含む生理食塩水を頸部皮下に投与する。  
 15 6週後より3週間1日1回連続して5% CMC - Na に懸濁した本発明のフェニル誘導体を経口投与し (50mg/kg) その1時間後にBSA 2mgを含む生理食塩水を静脈内投与する。1日に排泄される尿を採集し、不溶物を遠心除去した後、尿量及び尿中蛋白量を尿蛋白測定キットを用いて吸  
 20 光度計で測定する。その結果を表1に示す。

(以下余白)

表 - 1

投与薬物 製造例No.	蛋白質量 mg/day	
	薬物投与前	3週間後
5 ブランク	14.5±1.4	297.3 ± 84.5
1	15.2±1.8	62.3±22.8
2	13.8±1.6	66.5±23.5
3	14.9±1.5	65.3±23.2

10 表1に示す如く、本発明のフェニル誘導体（I）は、著明なタンパク尿の抑制作用を示し、病理標本においても腎炎抑制作用が観察された。また表1に示さない本発明に係るフェニル誘導体（I）についても同様な腎炎抑制作用を有することが確認された。

#### 15 急性毒性

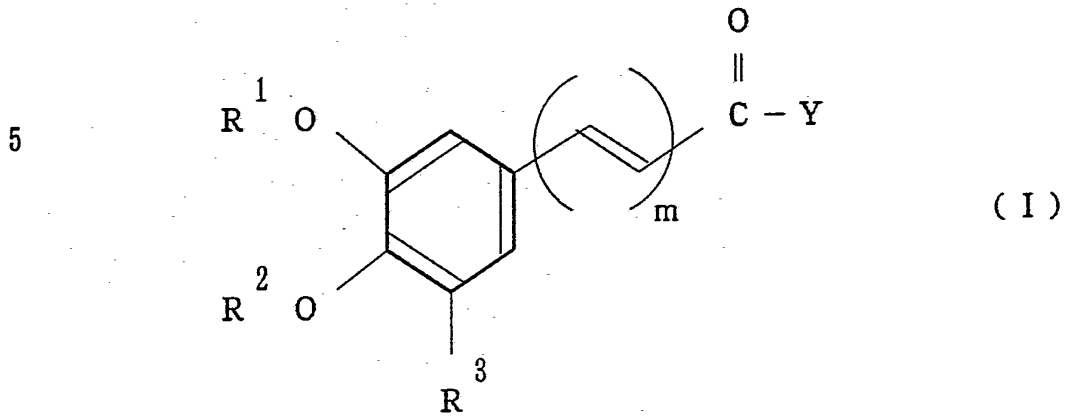
I C R系雄性マウス（5週令）を用いて経口投与による急性毒性試験を行った。本発明のフェニル誘導体（I）のLD<sub>50</sub>値はいずれも1000mg/kg以上であり、有効量に比べて高い安全性が確認された。

#### 20 産業上の利用可能性

本発明のフェニル誘導体は、腎炎治療剤として有効に使用され、医薬産業分野において利用される。

請求の範囲

1) 一般式 (I)



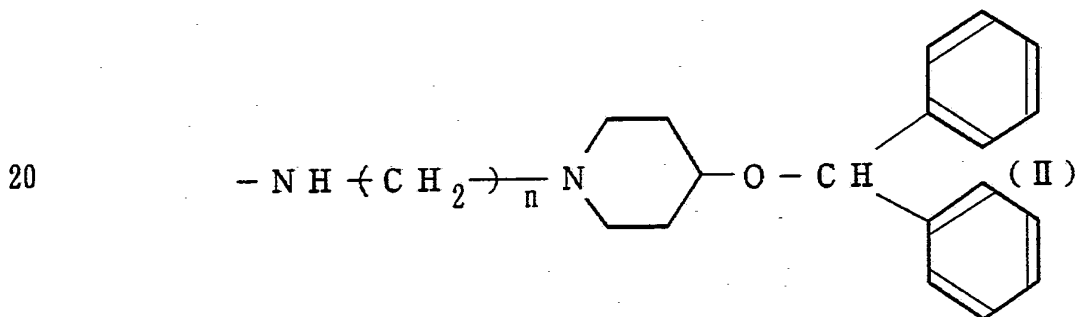
10

[式中  $R^1$  および  $R^2$  は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルキル基または水酸基の保護基を示し、 $R^3$  は水素原子または低級アルコキシ基を示し、 $m$  は1または2の整数を示し、 $Y$  はアルキル基、アラ

15

ルキル基、アルコキシ基、アラルキルオキシ基また

式 (II)



(式中  $n$  は1ないし5の整数を示す) で表わされる基を示す]

を有するフェニル誘導体を含む腎炎治療剤。

2) 前記式 (I) において、 $R^1$  が低級アルキル基である請求の範囲第 1 項記載の腎炎治療剤。

5 3) 前記式 (I) において、 $R^2$  が水素原子または低級アルコキシカルボニル基である請求の範囲第 1 項記載の腎炎治療剤。

4) 前記式 (I) において、Y が式 (II) (但し n は 2 である) で表わされる基である請求の範囲第 1 項記載の腎炎治療剤。

10 5) 前記式 (I) において、Y が炭素原子数 1 ないし 20 を有するアルキルまたはアルコキシ基である請求の範囲第 1 項記載の腎炎治療剤。

15 6) 前記式 (I) において、Y がアルキル部分の炭素原子数が 1 ないし 5 のフェニルアルキル基である請求の範囲第 1 項記載の腎炎治療剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No **PCT/JP87/00932**

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>3</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl <sup>4</sup> A61K31/12, A61K31/215, A61K31/22, A61K31/445		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>4</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	A61K31/12, A61K31/215, A61K31/22, A61K31/445	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>5</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>14</sup>		
Category *	Citation of Document, <sup>16</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup>	Relevant to Claim No. <sup>18</sup>
X	EP, A, 157,420 (TERUMO Corp.) 9 October 1985 (09. 10. 85) & JP, A, 61-122270	1-6
A	EP, A, 163,270 (THE GREEN CROSS Corp.) 4 December 1985 (04. 12. 85) & JP, A, 61-60609	1-6
A	JP, A, 57-46914 (Tsumurajuntendo, Inc.) 17 March 1982 (17. 03. 82) Page 1, lower left column (Family: none)	1-6
A	JP, A, 60-13712 (Rikagaku Kenkyusho) 24 January 1985 (24. 01. 85) Page 1, lower left column (Family: none)	1-6
A	JP, A, 60-243016 (Tsumurajuntendo, Inc.) 3 December 1985 (03. 12. 85) Page 1, lower left column (Family: none)	1-6
<p>* Special categories of cited documents: <sup>15</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search <sup>2</sup>	Date of Mailing of this International Search Report <sup>2</sup>	
February 19, 1988 (19.02.88)	March 14, 1988 (14.03.88)	
International Searching Authority <sup>1</sup>	Signature of Authorized Officer <sup>20</sup>	
Japanese Patent Office		

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

A	JP, A, 60-146852 (Toa Eiyo Kabushiki Kaisha) 2 August 1985 (02. 08. 85) Page 1, lower left column, page 1, lower right column, 9th line to 7th line from the bottom (Family: none)	1-6
A	JP, A, 61-134338 (Tsumurajuntendo, Inc.) 21 June 1986 (21. 06. 86) Page 2, upper left column (Family: none)	1-6

V.  OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE<sup>10</sup>

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1.  Claim numbers \_\_\_\_\_ because they relate to subject matter<sup>12</sup> not required to be searched by this Authority, namely:

2.  Claim numbers \_\_\_\_\_ because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out<sup>13</sup>, specifically:

VI.  OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING<sup>11</sup>

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

## Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET		
A	JP, A, 61-137834 (Tsumurajuntendo, Inc.) 25 June 1986 (25. 06. 86) Page 2, upper left column (Family: none)	1-6
<b>V. <input type="checkbox"/> OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE<sup>10</sup></b>		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:		
1. <input type="checkbox"/> Claim numbers....., because they relate to subject matter <sup>12</sup> not required to be searched by this Authority, namely:		
2. <input type="checkbox"/> Claim numbers....., because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out <sup>13</sup> , specifically:		
<b>VI. <input type="checkbox"/> OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING<sup>11</sup></b>		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:		
1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.		
2. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:		
3. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:		
4. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.		
<b>Remark on Protest</b>		
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by applicant's protest.		
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.		



国際調査報告

国際出願番号PCT/JP 87/ 00932

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) <b>Int. Cl<sup>6</sup></b> <b>A 61K31/12, A 61K31/215, A 61K31/22,</b> <del><b>A 61K31/22,</b></del> <b>A 61K31/445</b>		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
<b>IPC</b>	<b>A 61K31/12, A 61K31/215, A 61K31/22,</b> <del><b>A 61K31/22,</b></del> <b>A 61K31/445</b>	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
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	請求の範囲の番号
<b>X</b>	<b>EP, A, 157,420 (TERUMO Corp.)</b> <b>9. 10月. 1985 (09. 10. 85)</b> <b>&amp; JP, A, 61-122270</b>	<b>1-6</b>
<b>A</b>	<b>EP, A, 163,270 (THE GREEN CROSS Corp.)</b> <b>4. 12月. 1985 (04. 12. 85)</b> <b>&amp; JP, A, 61-60609</b>	<b>1-6</b>
<b>A</b>	<b>JP, A, 57-46914 (株式会社 津村順天堂)</b> <b>17. 3月. 1982 (17. 03. 82)</b> <b>第1頁左下欄 (ファミリーなし)</b>	<b>1-6</b>
<b>A</b>	<b>JP, A, 60-13712 (理化学研究所)</b> <b>24. 1月. 1985 (24. 01. 85)</b> <b>第1頁左下欄 (ファミリーなし)</b>	<b>1-6</b>
<b>A</b>	<b>JP, A, 60-243016 (株式会社 津村順天堂)</b>	<b>1-6</b>
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</p> <p>「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「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)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日の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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&amp;」同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	<b>19. 02. 88</b>	国際調査報告の発送日 <b>14. 03. 88</b>
国際調査機関	日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 <b>4 C 7 3 3 0</b> 特許庁審査官 <b>佐 伯 憲 生</b>

第2ページから続く情報		
(Ⅲ欄の続き)		
	3. 12月. 1985 (03. 12. 85) 第1頁左下欄 (ファミリーなし)	
A	JP, A, 60-146852 (トーアエイヨー株式会社) 2. 8月. 1985 (02. 08. 85) 第1頁左下欄, 同右下欄下から9行~7行 (ファミリーなし)	1-6
A	JP, A, 61-134338 (株式会社 津村順天堂) 21. 6月. 1986 (21. 06. 86) 第2頁左上欄 (ファミリーなし)	1-6
V. <input type="checkbox"/> 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見		
<p>次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。</p> <p>1. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲でありかつPCT規則6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。</p>		
VI. <input type="checkbox"/> 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見		
<p>次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。</p> <p>1. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。 請求の範囲 _____</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。 請求の範囲 _____</p> <p>4. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたため、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。</p> <p>追加手数料異議の申立てに関する注意</p> <p><input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。</p> <p><input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。</p>		

Ⅲ. 関連する技術に関する文献 (第2ページからの続き)		
引用文献の カテゴリ*	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	請求の範囲の番号
A	<p><b>JP, A, 61-137834 (株式会社 津村順天堂)</b>  <b>25. 6月. 1986 (25. 06. 86)</b>  <b>第2頁左上欄 (ファミリーなし)</b></p>	1-6