



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 221/22	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/01175 (43) 国際公開日 1993年1月21日 (21.01.1993)		
<table border="1"><tr><td data-bbox="140 387 790 1189"> (21) 国際出願番号 PCT/JP91/01298 (22) 国際出願日 1991年9月27日 (27. 09. 91) (30) 優先権データ 特願平3/263354 1991年7月8日 (08. 07. 91) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 三和生薬株式会社 (SANWA SHOYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP] 〒321 栃木県宇都宮市平出工業団地6番地1 Tochigi, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 村山光雄 (MURAYAMA, Mitsuo) [JP/JP] 〒320 栃木県宇都宮市大寛2丁目1-26 Tochigi, (JP) (74) 代理人 弁理士 南 孝夫 (MINAMI, Takao) 〒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 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), US. 添付公開書類 国際調査報告書 </td><td data-bbox="790 387 1461 1189"></td></tr></table>			(21) 国際出願番号 PCT/JP91/01298 (22) 国際出願日 1991年9月27日 (27. 09. 91) (30) 優先権データ 特願平3/263354 1991年7月8日 (08. 07. 91) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 三和生薬株式会社 (SANWA SHOYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP] 〒321 栃木県宇都宮市平出工業団地6番地1 Tochigi, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 村山光雄 (MURAYAMA, Mitsuo) [JP/JP] 〒320 栃木県宇都宮市大寛2丁目1-26 Tochigi, (JP) (74) 代理人 弁理士 南 孝夫 (MINAMI, Takao) 〒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 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), US. 添付公開書類 国際調査報告書	
(21) 国際出願番号 PCT/JP91/01298 (22) 国際出願日 1991年9月27日 (27. 09. 91) (30) 優先権データ 特願平3/263354 1991年7月8日 (08. 07. 91) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 三和生薬株式会社 (SANWA SHOYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP] 〒321 栃木県宇都宮市平出工業団地6番地1 Tochigi, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 村山光雄 (MURAYAMA, Mitsuo) [JP/JP] 〒320 栃木県宇都宮市大寛2丁目1-26 Tochigi, (JP) (74) 代理人 弁理士 南 孝夫 (MINAMI, Takao) 〒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 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), US. 添付公開書類 国際調査報告書				
(54) Title : 14-O-p-CHLOROBENZOYLACONINE AND ANALGESIC/ANTIINFLAMMATORY AGENT (54) 発明の名称 14-O-p-クロロベンゾイルアコニンおよび鎮痛・抗炎症剤 (57) Abstract 14-O-p-Chlorobenzoylconine, salt thereof, and analgesic/antiinflammatory agent containing the same as the active ingredient. This compound is a novel substance which is highly safe, develops an analgesic action on inflammatory and noninflammatory pains, and is antiinflammatory.				

(57) 要約

14-オ-パークロロベンゾイルアコニンまたはその塩およびこれを有効成分として含有する鎮痛・抗炎症剤。

14-オ-パークロロベンゾイルアコニンは新規物質であり、安全性が高く、炎症性疼痛および非炎症性疼痛に対して鎮痛作用を発現し、かつ、抗炎症作用を有する化合物である。この化合物は、疼痛性疾患について炎症性および非炎症性を問わず治療に用いることができ、さらに炎症の治療にも有用である。

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
AU オーストラリア
BB ハルバードス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ バナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CS チェコスロバキア
DE ドイツ
DK デンマーク
ES スペイン

FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GN ギニア
GB イギリス
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ

MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SN セネガル
SU ソヴィエト連邦
TD チャード
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国

(1)

明 細 書

14-0-p-クロロベンゾイルアコニンおよび鎮痛・抗炎症剤

【技術分野】

本発明は、新規な化合物 14-0-p-クロロベンゾ
5 イルアコニンおよびその塩に関するものであり、また、
その 14-0-p-クロロベンゾイルアコニンまたはそ
の塩を有効成分として含有する新規な鎮痛・抗炎症剤に
関するものである。

【背景技術】

10 トリカブト属植物の塊根に含まれるアコニチン系アル
カロイド物質が強力な鎮痛作用および抗炎症作用を有す
ることは既に報告されている。しかし、アコニチン系ア
ルカロイド物質は毒性が強く、したがって、安全域が狭
いとされていた。

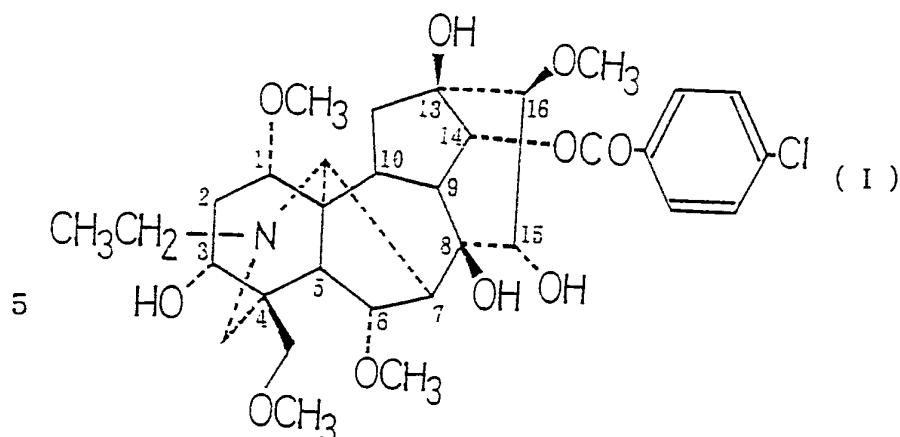
15 【発明の開示】

本発明者は、アコニチン系アルカロイド物質の有する
鎮痛・抗炎症作用を保持し、かつ、毒性の低い新規なア
コニチン系アルカロイド誘導体を得るべく種々研究を行
い、先に、「新規なアコニチン系化合物および鎮痛・抗
20 炎症剤」を提供することに成功した（特願平 2-283
553 号）。その後、さらに研究した結果、ここに薬理
効果に優れ、かつ安全性の高い化合物 14-0-p-クロ
ロベンゾイルアコニンを提供することに成功した。

すなわち、本発明は、式

25

(2)



で表される新規な 14-O-p-クロロベンゾイルアコ
 ニンおよびその塩を提供するものであり、また、14-O-
 10 O-p-クロロベンゾイルアコニンまたはその塩を有効
 成分として含有し、賦形剤を含有して成る鎮痛・抗炎症
 剤を提供するものである。

以下に、本発明を詳細に説明する。

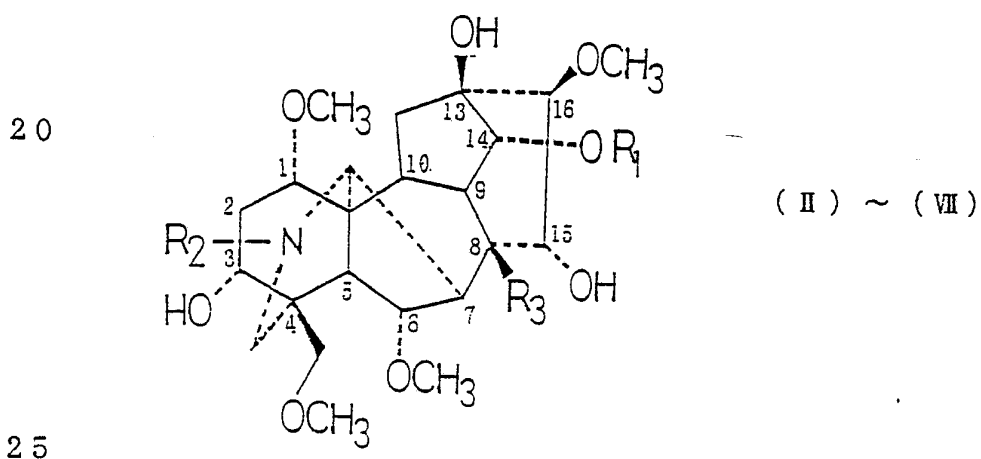
本発明に係る前記の式 (I) で表される化合物は、下
 15 記式 (II) で表されるアコニチン、下記式 (III)
 で表されるメサコニチン、下記式 (IV) で表されるジ
 ェサコニチン、下記式 (V) で表される 14-O-ベンゾイ
 ルアコニン、下記式 (VI) で表される 14-O-ベンゾイ
 ルメサコニン、下記式 (VII) で表される 14-O-アニ
 20 ソイルアコニン等文献記載のアコニチン型化合物を出発
 物質として製造することができる。

下記式 (II)、(IV)、(V) および (VII)
 の化合物を出発物質とする場合は、14位または8位に
 エステル結合の形で存在する置換基を加水分解反応、例
 25 えば、アルカリ加水分解等で脱エステル化し、水酸基と

(3)

し、次に、塩化 *p*-クロロベンゾイルと適当な溶媒中、
例えばピリジン中で反応させることにより、式 (I) で
表される化合物を製造することができる。

下記式 (III) および (VI) の化合物を出発物質
とする場合は、前述の式 (II)、(IV)、(V) お
よび (VII) の化合物を出発物質とする場合と同様に、
14位または8位にエステル結合の形で存在する置換基
を加水分解反応、例えば、アルカリ加水分解等で脱エス
テル化し、水酸基とし、次に、塩化 *p*-クロロベンゾ
イルと適当な溶媒中、例えばピリジン中で反応させるこ
とにより処理し、14-O-*p*-クロロベンゾイルメサ
コニンを得たのち、このものを適当な溶媒、例えばアセ
トン中で、適当な酸化剤、例えば過マンガン酸カリウム
と反応させ、N-脱メチル体を得る。得られたN-脱メ
チル体とエチル化剤、例えばヨウ化エチルを反応させる
ことにより、式 (I) で表される化合物を製造すること
ができる。



(4)

	R_1	R_2	R_3
II	B z	CH_2CH_3	O A c
III	B z	CH_3	O A c
5 IV	A n	CH_2CH_3	O A c
V	B z	CH_2CH_3	O H
VI	B z	CH_3	O H
VII	A n	CH_2CH_3	O H
B z : $COOC_6H_5$, A n : $COOC_6H_4OCH_3$,			
10 A c	: $COCH_3$		

本発明に係る化合物は、塩基性物質であり、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の無機酸との塩、また、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸等の有機酸
 15 との塩をそれぞれ形成することができる。

以下に、本発明の化合物について実施例ならびに実験例を掲げ、本発明をさらに詳細に説明する。各実施例で得られた式 (I) で表される化合物の物性値及び分析データについては実施例の記載の後に掲げられている。また、
 20 化合物に関する薬理作用、毒性、その他については後記の表 1～6 に掲げる。

〔実施例 1〕

アコニチン 100mg を 5% 水酸化カリウム / メタノール
 25 溶液 5ml に溶かし、室温にて 10 時間攪拌する。反応液

(5)

中のメタノールを減圧下留去した後、残留物に氷水5mlを加えて溶かし、あらかじめメタノール、水にて順次洗浄したアンバーライト X A D₂ (日本オルガノ) 20mlを充填したカラムに付し、水で洗浄する。洗液がアルカリ性を示さないことを確認した後、メタノール 300mlにて溶出する。溶出液を減圧下乾固し、96mgのアコニンを含む残留物を得る。

この残留物をあらかじめ蒸留したピリジン2mlに溶かし、塩化-p-クロロベンゾイル 0.06mlを加え、-18℃で10 10分間攪拌する。

反応終了後、反応液をシリカゲル(10g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム30ml、5%メタノール/クロロホルム 30ml、10%メタノール/クロロホルム 30ml、15%メタノール/クロロホルム 30ml及び20%メタノール/クロロホルムで順次溶出する。10%メタノール/クロロホルム溶出液及び15%メタノール/クロロホルム溶出液を合わせ、減圧下濃縮乾固する。

残留物をシリカゲル(30g)カラムクロマトグラフィーに付し、分離・精製し(分離液:アンモニア飽和クロロホルム)、アセトン/ヘキサンにて再結晶することにより、14-0-p-クロロベンゾイルアコニン 83mgを得る。

[実施例 2]

実施例 1 のアコニチンの代わりにジェサコニチン 100mgを用い、他は実施例 1 と同様に操作し、14-0-p-クロロベンゾイルアコニン 77mgを得る。

(6)

〔実施例 3〕

実施例 1 のアコニチンの代わりに 14-0-ベンゾイルアコニン 100mg を用い、他は実施例 1 と同様に操作し、14-0-p-クロロベンゾイルアコニン 85mg を得る。

5 〔実施例 4〕

実施例 1 のアコニチンの代わりに 14-0-アニソイルアコニン 100mg を用い、他は実施例 1 と同様に操作し、14-0-p-クロロベンゾイルアコニン 84mg を得る。

〔実施例 5〕

10 実施例 1 のアコニチンの代わりにメサコニチン 100mg を用い、他は実施例 1 と同様に操作し、14-0-p-クロロベンゾイルメサコニン 80mg を得る。

14-0-p-クロロベンゾイルメサコニン 80mg をアセトン 10ml に溶かし、この溶液に過マンガン酸カリウム水溶液 (887mg/水 25ml) 4ml 及び炭酸カリウム水溶液 (556mg/水 4.5ml) 0.7ml を加え、室温にて 30 分間攪拌する。反応終了後、反応液中からアセトン臭がなくなるまで減圧下濃縮し、残留液にあらかじめ冷却した 2N 硫酸 5ml 及びチオ硫酸ナトリウム水溶液 (887mg/水 22ml) 3.5ml を加え、塩化メチレンにて洗浄する。水層を炭酸ナトリウムで pH8~9 に調整し、塩化メチレンにて抽出する。塩化メチレン層を芒硝にて乾燥後、減圧下濃縮乾固する。

15 (887mg/水 25ml) 4ml 及び炭酸カリウム水溶液 (556mg/水 4.5ml) 0.7ml を加え、室温にて 30 分間攪拌する。反応終了後、反応液中からアセトン臭がなくなるまで減圧下濃縮し、残留液にあらかじめ冷却した 2N 硫酸 5ml 及びチオ硫酸ナトリウム水溶液 (887mg/水 22ml) 3.5ml を加え、塩化メチレンにて洗浄する。水層を炭酸ナトリウムで pH8~9 に調整し、塩化メチレンにて抽出する。塩化メチレン層を芒硝にて乾燥後、減圧下濃縮乾固する。

20 え、塩化メチレンにて洗浄する。水層を炭酸ナトリウムで pH8~9 に調整し、塩化メチレンにて抽出する。塩化メチレン層を芒硝にて乾燥後、減圧下濃縮乾固する。

残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% メタノール/アンモニア飽和クロロホルム) に付し、分離精製し、N-デスメチル-14-0-p-クロロベンゾイルメサ

25 離精製し、N-デスメチル-14-0-p-クロロベンゾイルメサ

(7)

コニン58mgを得る。

- N-デスメチル-14-0-p-クロロベンゾイルメサコニン
58mgをメタノール／エーテル（1：1）混液2mlに溶かし、
炭酸カルシウム 65mg及びヨウ化エチル 0.5mlを加え、
5 2時間加熱還流する。反応終了後、反応液中の不溶物をろ過して除き、反応液を減圧下濃縮乾固する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（5%メタノール／アンモニア飽和クロロホルム）に付し、分離・精製し、14-0-p-クロロベンゾイルアコニン 33mgを得る。

10 〔実施例6〕

実施例5のメサコニチンの代わりに14-0-ペンゾイルメサコニンを用い、他は実施例5と同様に操作し、14-0-p-クロロベンゾイルアコニン 35mgを得る。

〔実施例7〕

- 15 14-0-p-クロロベンゾイルアコニン 10mgをエタノール0.5mlに溶解し、この溶液に L(+)酒石酸 23mgを 5mlのエタノールに溶解した溶液 0.5ml加え、十分に混合する。この溶液に窒素ガスを吹き付けて、溶液中のエタノールを蒸発させ、乾固した後、デシケータに入れ、減圧下において乾燥し、11.4mgの14-0-p-クロロベンゾイルアコニンの酒石酸塩を得る。

〔実施例8〕

- 実施例7の L(+)酒石酸の代わりに、クエン酸 32mgを用い、他は実施例7と同様に操作し、14-0-p-クロロベンゾイルアコニンのクエン酸塩 12.9mgを得る。

(8)

〔实施例 9〕

実施例 7 の L(+)酒石酸の代わりに、L(+)アスコルビン酸 26mgを用い、他は実施例 7 と同様に操作し、14-0-p-クロロベンゾイルアコニンのL(+)アスコルビン酸塩

5 12.0mgを得る。

〔实施例 10〕

実施例 7 の L(+)-酒石酸の代わりに、臭化水素酸 27mg を用い、他は実施例 7 と同様に操作し、14-O-p-クロロベンゾイルアコニンの臭化水素酸塩 10.8mg を得る。

10

14-O-p-クロロベンゾイルアコニンの物性値および分析データ

(1) 赤外線吸収スペクトル (KBr) 分析

3500, 1720 cm^{-1} に吸収の極大を示す。

15 (2) 紫外線吸収スペクトル (エタノール) 分析

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} (\log \epsilon) \text{ nm} = 240 (3.98)$$
(3) ^1H 核磁気共鳴スペクトル (CDCl_3) 分析

次のシグナルを示す (δ , p p m)。

7.99 (2H, 二重線, $J=8.9$ Hz) (p-クロロベン

20 ゾイル基のH)

7.40 (2H, 二重線, $J=8.9$ Hz) (同上)

4.97 (1H, 二重線, $J=5.4$ Hz) (14位のH)

3.71 (3H, 単重線) (1, 6, 16 および 18 位のメトキシ基の H)

25 3.31 (3H, 單重線) (同上)

(9)

3.30 (3H, 単重線) (同上)

3.26 (3H, 単重線) (同上)

1.10 (3H, 三重線, $J=7.0$ Hz) (N-エチル基の
メチルのH)5 (4) ^{13}C 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃) 分析次のシグナルを示す (δ , ppm)。165.3 (14位のp-クロロベンゾイル基のカルボニ
ルのC)139.6, 131.1, 128.8, 128.2 (p-クロロベンゾイ
ル基のC)90.7, 83.0, 82.4, 81.8, 79.9, 78.5, 77.1, 74.6,
71.6 (16, 6, 1, 15, 14, 8,
18, 13, 3位のC)60.8, 59.1, 58.0, 55.7 (16, 18, 6および1
位のメトキシ基のC)

48.9 (N-エチル基のメチレンのC)

13.0 (N-エチル基のメチルのC)

(5) 質量スペクトル分析

20 m/z 637 および m/z 639 に分子イオンピーク
を示す。

(6) 性状および溶解性

25 無色・無臭の融点 221~222 °Cの針状晶。エーテル、
クロロホルム、ベンゼン、メタノール、エタノール、ア
セトン、酢酸エチル、ピリジン、ジメチルスルホキシド
に可溶で、ヘキサン、水に不溶である。

次に、前記式 (I) で表される化合物の薬理作用及び急性毒性についての実験例を示す。

〔実験例 1〕

5 酢酸ライシング法に基づく鎮痛活性の測定

実験には一中夜絶食した Std:ddY 系雄性マウス (20
～ 25 g) を使用した。水に難溶性の被検薬は 3 % アラ
ビアゴム懸濁液として用いた。塩の形態の被検薬は水に
溶かして用いた。被検薬を経口投与後 2 時間 50 分に
10 0.7 % 酢酸 / 0.9 % 生理食塩液を 10 ml/kg の割合で
腹腔内に注射し、注射後 10 分から 10 分間に発現する
ライシング数を数えた。その結果を後掲の表 1 に示す。
本発明に係る化合物は用量依存的な鎮痛活性を示し、表
1 に示されているように、強力な鎮痛活性を有すること
15 が認められた。

〔実験例 2〕

フェニルキノンライシング法に基づく鎮痛活性の測定

実験には一中夜絶食した Std:ddY 系雄性マウス (20
～ 25 g) を使用した。水に難溶性の被検薬は 3 % アラ
20 ビアゴム懸濁液として用いた。塩の形態の被検薬は水に
溶かして用いた。被検薬を経口投与後 2 時間 55 分に
0.03 % フェニルキノン / 0.5 % エタノールを 10 ml
/kg の割合で腹腔内に注射し、注射後 5 分から 15 分間
に発現するライシング数を数えた。その結果を後掲の表
25 2 に示す。本発明に係る化合物は用量依存的な鎮痛活性

を示し、表 2 に示されているように、強力な鎮痛活性を有することが認められた。

〔実施例 3〕

圧刺激法に基づく鎮痛活性の測定

- 5 実験には一中夜絶食した Std:ddY 系雄性マウス (20
 ~ 25 g) を使用した。水に難溶性の被検薬は 3 % アラ
 ビアゴム懸濁液として用いた。塩の形態の被検薬は水に
 溶かして用いた。実験は圧刺激装置を用いて行った。被
 検薬投与前に 30 分間隔で 2 回疼痛閾値を測定し、疼痛
10 閾値が 30 ~ 80 mm Hg のマウスを選び実験に使用し
 た。被検薬の経口投与後 1 時間、3 時間および 5 時間に
 圧刺激装置を用いて疼痛閾値を測定した。結果は、薬物
 投与前の疼痛閾値に対する薬物投与後の疼痛閾値の比
 (%) で表した。その結果を後掲の表 3 に示す。本発明
15 に係る化合物は用量依存的な鎮痛活性を示し、表 3 に示
 されているように、強力な鎮痛活性を有することが認め
 られた。

〔実験例 4〕

熱板法に基づく鎮痛活性の測定

- 20 実験には一中夜絶食した Std:ddY 系雄性マウス (20
 ~ 25 g) を使用した。水に難溶性の被検薬は 3 % アラ
 ビアゴム懸濁液として用いた。塩の形態の被検薬は水に
 溶かして用いた。温度 52 °C に調整した浴槽内に固定し
 た直径 22 cm, 高さ 11 cm の銅製円筒形の熱板上に、
25 マウスの四肢が接触するように置いた時に認められる侵

(12)

害反応（足をなめたり、跳躍したりする行動）を痛みの指標として、その反応が出現するまでの時間を記録した。薬物投与前1時間に、上記熱板法に基づいて反応時間を測定し、反応時間が25秒以上の動物は実験から除いた。

- 5 薬物の経口投与後1時間、3時間および5時間に試験を行った。その結果を後掲の表4に示す。本発明に係る化合物は用量依存的な鎮痛活性を示し、表4に示されているように、強力な鎮痛活性を有することが認められた。

〔実験例5〕

- 10 カラゲニン足蹠浮腫法に基づく抗炎症活性の測定

実験には一中夜絶食した Wistar系雄性ラット(5週齢、120～130g)を使用した。薬物を経口投与後1時間に1%ラーカラゲニンをラットの右後肢足蹠内に皮下投与し、1時間ごとに足容積測定装置を用いて足容積を
15 測定し、6時間観察した。結果は下記の式に基づいた浮腫率で表した。

$$(R - L) \times 100 / L = \text{浮腫率} (\%)$$

R : 右後肢
の足容積
L : 左後肢
の足容積

- 20 その結果を後掲の表5に示す。表5に示されているように、本発明に係る化合物はカラゲニン足蹠浮腫抑制作用を有することが認められた。

〔実験例6〕（急性毒性）

- 25 実験には一中夜絶食した Std: ddY系雄性マウス(20

(13)

～25g)を使用した。被検薬物を経口投与後72時間の致死数からLitchfield-Wilcoxon法に基づきLD₅₀値を算出した。その結果を後掲の表6に示す。表6に示されているように、本発明に係る化合物は1000mg/kgの経口投与においても死亡例は認められず、低毒性であることが認められた。

表1 酢酸ライシング法による鎮痛活性の測定

被検薬物	用量 (mg/kg)	ライシング数 平均値±標準誤差
コントロール	0	31.3 ± 3.5
8-デオキシ-14-0-	3	24.1 ± 2.7
ベンゾイルアコニン	10	21.9 ± 2.6 *
	30	17.8 ± 2.5 **
14-0-p-クロロ	3	19.8 ± 2.5 *
15 ベンゾイルアコニン	10	17.3 ± 2.4 **
	30	12.9 ± 3.7 **
14-0-p-クロロベンゾ	3	17.8 ± 2.5 **
イルアコニン酒石酸塩	10	15.5 ± 2.3 **
	30	10.7 ± 2.1 **

* P<0.05, ** P<0.01. n=10.

(14)

表 2 フェニルキノンライシング法による鎮痛活性の測定

	被検薬物	用量 (mg/kg)	ライシング数
			平均値 ± 標準誤差
5	コントロール	0	33.1 ± 3.2
	8-デオキシ-14-0-	3	27.1 ± 2.7
	ベンゾイルアコニン	10	25.0 ± 3.0
		30	24.0 ± 2.3 *
10	14-0-p-クロロ	3	20.1 ± 3.6 *
	ベンゾイルアコニン	10	17.3 ± 2.8 **
		30	15.9 ± 3.5 **
15	14-0-p-クロロベンゾイ	3	21.1 ± 2.4 **
	ルアコニン酒石酸塩	10	18.3 ± 2.2 **
		30	15.7 ± 2.7 **

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. n=8~10.

20

25

(15)

表3 圧刺激法による鎮痛活性の測定

被検薬物	用量 (mg/kg)	疼痛閾値(%, 平均値±標準誤差) ¹⁾		
		1時間	3時間	5時間
コントロール	0	90.7±2.9	95.2±2.9	92.2±2.8
5 8-デオキシ-14-0-	100	101.8±14.1	100.2±7.2	105.6±9.2
ベンゾイルアコニン	300	115.6±17.0*	116.2±12.0*	110.2±7.0*
14-0-p-クロロベンゾ	100	100.4±2.5	129.6±10.3**	108.0±6.0*
イルアコニン	300	120.0±7.3**	182.0±21.7**	166.0±20.1**
10 14-0-p-クロロベンゾ	100	102.6±3.4*	141.1±8.3**	128.0±4.9**
イルアコニン酒石酸塩	300	147.0±7.8**	240.4±25.0**	202.9±19.7**

* P<0.05, ** P<0.01. n=6~34.

¹⁾ 投与前の疼痛閾値に対する投与後の疼痛閾値の比(%)

表4 熱板法による鎮痛活性の測定

被検薬物	用量 (mg/kg)	疼痛閾値(秒, 平均値±標準誤差)		
		1時間	3時間	5時間
コントロール	0	14.3±0.8	16.6±0.9	18.9±1.4
8-デオキシ-14-0-	100	17.3±1.7	17.9±2.1	18.9±1.7
ベンゾイルアコニン	300	18.6±1.6*	24.0±2.3**	19.6±2.0
15 14-0-p-クロロベンゾ	100	21.6±2.2**	21.6±2.0*	27.6±0.9**
イルアコニン	300	22.2±1.5**	38.4±3.3**	24.0±1.6*
20 14-0-p-クロロベンゾ	100	17.3±2.2*	26.7±3.2**	24.7±2.1*
イルアコニン酒石酸塩	300	18.7±1.7*	42.5±11.0**	25.7±2.7*

* P<0.05, ** P<0.01. n=7~14.

25

(16)

表5 カラゲニン足跡浮腫の測定 (炎症活性性)

被検薬物	用量 (mg/kg)	浮腫率 (% , 平均値±標準偏差)					
		1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間	6 時間
コントロール	0	28.6 ± 5.4	38.9 ± 3.3	73.5 ± 7.6	75.9 ± 4.6	80.0 ± 2.1	81.2 ± 6.7
8-デオキシ-14-0-ベンゾイル アコニン	100	24.8 ± 9.2	36.3 ± 6.3	59.8 ± 6.3	63.5 ± 1.0*	70.3 ± 3.9*	72.2 ± 6.0
14-0-p-クロロベンゾイル アコニン	100	22.4 ± 8.0	28.0 ± 2.4*	51.0 ± 2.8*	58.6 ± 2.4*	66.8 ± 3.7**	72.9 ± 5.3
14-0-p-クロロベンゾイル アコニン酒石酸塩	100	16.0 ± 3.6	31.5 ± 3.1	47.3 ± 7.4*	56.1 ± 2.0**	49.6 ± 5.0**	57.6 ± 9.0*

* P<0.05, ** P<0.01. n=6~8.

(17)

表 6 毒性

	被検薬物	L D ₅₀
		(mg/kg)
5	8-デオキシ-14-0-ベンゾイルアコニン	100<
	14-0-p-クロロベンゾイルアコニン	1000<
	14-0-p-クロロベンゾイルアコニン	1000<
10	酒石酸塩	

15

20

25

(18)

以上、前記式 (I) で表される化合物は強力な鎮痛・抗炎症活性を有するものでり、また LD₅₀ 値が 1000mg/kg 以上であり、低毒性であることが明らかとなった。

5 本発明に係る鎮痛・抗炎症剤としての臨床投与量は、前記式 (I) の化合物として成人1~1000mg/日の量が好ましい。本発明に係る薬剤は、通常用いられる製剤用担体あるいは賦形剤を用いて、慣用の方法により所望の剤型として調製し、使用に供される。また本発明の化合物は、
10 医薬品としての効果を達成するために、あるいは製剤化を容易にするために、任意所要の塩として用いることができる。

経口投与用の錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等は慣用の賦形剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、リン酸カルシウム、とうもろこしでんぷん、ばれいしょ
15 でんぷん、砂糖、ラクトース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、アラビアゴム等を含有していてもよい。錠剤は周知の方法でコーティングしてもよい。経口用液体製剤は水性または油性の懸濁液、溶液、シロップ、エリキシル剤、その他であってもよい。

20 注射用製剤では、前記式 (I) で示される化合物は塩の形態で用いてもよく、用時溶解型は好ましいものである。また、懸濁化剤、安定剤または分散剤のような各種の処方剤を含有していてもよく、滅菌蒸留水、精油たとえばピーナッツ油、とうもろこし油あるいは非水溶媒、
25 ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等

(19)

を含有していてもよい。

直腸内投与のための製剤は、坐剤用組成物の形で提供され、当該技術分野において周知の製剤用担体、例えばポリエチレングリコール、ラノリン、ココナット油等を含有していてもよい。

局所適用のための製剤としては軟膏剤用組成物あるいは硬膏剤用組成物あるいはハップ剤用組成物の形で提供され、当該技術分野において周知の製剤用担体、例えばワセリン、パラフィン、加水ラノリン、プラスチックベース、カオリン、ベントナイト、タルク、ケイ酸アルミニウム、プロピレングリコール、ソルビトール、親水ワセリン、マクロゴール類、ロウ、樹脂、精製ラノリン、ゴム、グリセリン、ゼラチン、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸塩、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキサ이드などを含有していてもよい。

20

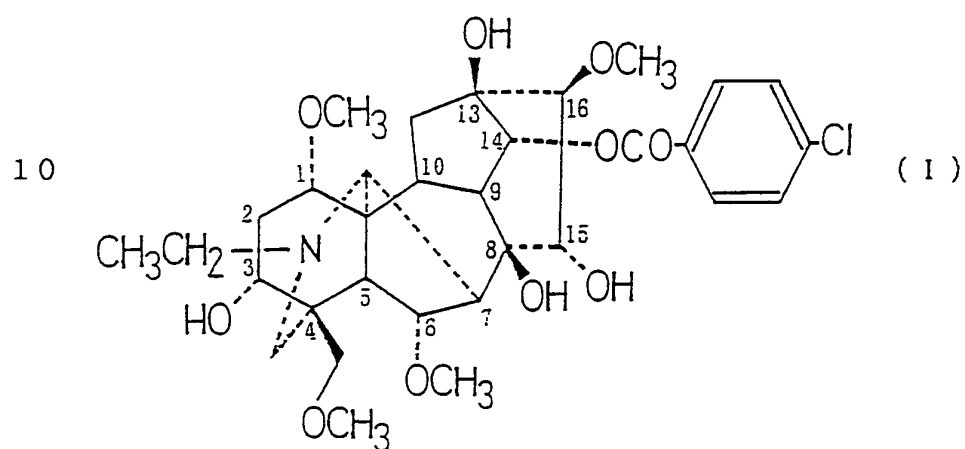
25

(20)

請 求 の 範 囲

5

1) 式 (I)



15

で表される 14-O-p-クロロベンゾイルアコニン
およびその塩。

2) 14-O-p-クロロベンゾイルアコニンまたはそ
の塩を有効成分として含有し、賦形剤を含有して成る

20 鎮痛・抗炎症剤。

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP91/01298

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. ⁵ C07D221/22		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D221/22	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	JP, A, 56-120620 (Keikichi Murayama), September 22, 1981 (22. 09. 81), (Family: none)	1-2
X	JP, A, 63-211268 (Sanwa Shoyaku K.K.), September 2, 1988 (02. 09. 88), (Family: none)	1-2
X	JP, A, 63-211269 (Sanwa Shoyaku K.K.), September 2, 1988 (02. 09. 88), (Family: none)	1-2
X	JP, A, 63-275583 (Sanwa Shoyaku K.K.), November 14, 1988 (14. 11. 88), (Family: none)	1-2
X	JP, A, 64-34965 (Sanwa Shoyaku K.K.), February 6, 1989 (06. 02. 89), (Family: none)	1-2
X	JP, A, 1-254625 (Tsumura & Co.), October 11, 1989 (11. 10. 89), (Family: none)	1-2
* Special categories of cited documents: ¹⁰ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "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 "&" document member of the same patent family		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
December 3, 1991 (03. 12. 91)		December 17, 1991 (17. 12. 91)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office		

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 91/01298

I. 発明の属する分野の分類			
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. ⁵ C 07 D 2 2 1 / 2 2			
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		
IPC	C 0 7 D 2 2 1 / 2 2		
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
X	JP, A, 56-120620 (村山慶吉), 22. 9月. 1981 (22. 09. 81), (ファミリーなし)		1-2
X	JP, A, 63-211268 (三和生薬株式会社), 2. 9月. 1988 (02. 09. 88), (ファミリーなし)		1-2
X	JP, A, 63-211269 (三和生薬株式会社), 2. 9月. 1988 (02. 09. 88), (ファミリーなし)		1-2
X	JP, A, 63-275583 (三和生薬株式会社), 14. 11月. 1988 (14. 11. 88), (ファミリーなし)		1-2
X	JP, A, 64-34965 (三和生薬株式会社), 6. 2月. 1989 (06. 02. 89), (ファミリーなし)		1-2
X	JP, A, 1-254625 (株式会社 ツムラ),		1-2
※ 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「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 「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) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「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 「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 「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 「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 「&」 同一パテントファミリーの文献			
IV. 認 証			
国際調査を完了した日 03. 12. 91		国際調査報告の発送日 17. 12. 91	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)		権限のある職員 特許庁審査官 赤 坂 信 一	4 C 6 7 0 1

第2ページから続く情報

(Ⅲ欄の続き)

11. 10月. 1989(11. 10. 89), (ファミリーなし)

V. ☐ 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

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。

1. ☐ 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。
2. ☐ 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。
3. ☐ 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。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

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。

1. ☐ 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。
2. ☐ 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ので、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_____
3. ☐ 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ので、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_____
4. ☐ 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ので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- ☐ 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。
- ☐ 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。