

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4046151号
(P4046151)

(45) 発行日 平成20年2月13日(2008.2.13)

(24) 登録日 平成19年11月30日(2007.11.30)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/41 (2006.01)

A 6 1 K 31/41

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/06

C O 7 D 293/12 (2006.01)

C O 7 D 293/12

A 6 1 K 31/165 (2006.01)

A 6 1 K 31/165

C O 7 C 391/02 (2006.01)

C O 7 C 391/02

請求項の数 1 (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平9-11187
 (22) 出願日 平成9年1月24日(1997.1.24)
 (65) 公開番号 特開平9-263533
 (43) 公開日 平成9年10月7日(1997.10.7)
 審査請求日 平成16年1月19日(2004.1.19)
 (31) 優先権主張番号 特願平8-11848
 (32) 優先日 平成8年1月26日(1996.1.26)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 301023238
 独立行政法人物質・材料研究機構
 茨城県つくば市千現一丁目2番地1
 (74) 代理人 100087745
 弁理士 清水 善廣
 (74) 代理人 100098545
 弁理士 阿部 伸一
 (74) 代理人 100106611
 弁理士 辻田 幸史
 (72) 発明者 内田 義之
 茨城県つくば市竹園3丁目26番地612
 棟201号

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 喘息治療剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2 - フェニル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2 H) - オン又はその生理学的に許容し得る塩を有効成分とする気管支喘息の遅発型喘息反応抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、喘息治療剤に関し、更に詳細には気管支喘息における喘息反応、中でも遅発型喘息反応を極めて有効に抑制する喘息治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】

従来、気管支喘息は、I型アナフィラキシーによってもたらされる気道平滑筋収縮を主体とする病態と考えられてきた。しかし、気道平滑筋収縮を抑制する薬剤〔β受容体刺激剤、抗コリン剤(キサンチン誘導体)〕や気道平滑筋収縮作用を有する化学伝達物質の遊離抑制剤、合成阻害剤、受容体拮抗剤〔抗アレルギー剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、トロンボキサン合成阻害剤、トロンボキサン受容体拮抗剤、抗PAF(血小板活性化因子)剤、抗ヒスタミン系アレルギー剤等〕が気管支喘息の発作にあまり有効でないことから、化学伝達物質、気道平滑筋収縮以外の因子が気管支喘息の病態形成に関与していると考えられ、その因子として慢性気道炎症が考えられた。

【0003】

現在、この気道炎症に対しては、副腎皮質ホルモン剤、いわゆるステロイド剤が使用されている。しかし、この薬剤は有効ではあるが、その副作用が問題となり、そのため、副作用を最小限に抑えるための吸入製剤が開発された。しかしながら、ステロイド剤を吸入製剤としても、長期間使用することによりステロイド依存型喘息に移行する可能性があり、危険性を伴う。

【 0 0 0 4 】

ところで、気管支喘息患者の喘息反応には、原因となる抗原を吸入することにより曝露直後に観察される即時型喘息反応と遅れて出現する遅発型喘息反応が存在することが知られている。この遅発型喘息反応は、患者が抗原を吸入した直後に発症する即時型喘息反応が自然に、又は簡単な治療によって短時間で消失した後、早ければ3～4時間後、遅くなると12時間以上経過した後に発症するものであり、比較的高度の閉塞性障害が長時間持続する。

10

【 0 0 0 5 】

最近ではこの遅発型喘息反応のメカニズムが明らかにされつつあり、遅発型喘息反応の繰り返しが気道過敏性の亢進とその定着化を来し、喘息の病態を悪化させることが示唆されている (Metzger WJ, Hunninghake GW, Richardson HB: Late asthmatic responses; inquiry into mechanism and significance. Clin Rev Allergy 3: 145, 1985)。

【 0 0 0 6 】

従って、副腎皮質ホルモン剤に代わり得る優れた効力を有し、即時型喘息反応と遅発型喘息反応を共に抑制することができ、しかも安全な気管支喘息の治療剤の開発が望まれている。

20

【 0 0 0 7 】

なお、本発明で用いる代表的化合物である2 - フェニル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2 H) - オン (一般名 : エブセレン) は、強いリポキシゲナーゼ阻害活性を有することが知られている [Peter Kuhl et al., Prostaglandins, 31(1986), 1029-1048]。しかし、エブセレン等の化合物の喘息に対する効果は未だ知られていない。

【 0 0 0 8 】

【 課題を解決するための手段 】

斯かる実情において、本発明者らは鋭意研究を行った結果、後記一般式 (1) 又は (1 ') で表わされる化合物が、気管支喘息における喘息反応、中でも遅発型喘息反応を極めて有効に抑制することを見出し、本発明を完成した。

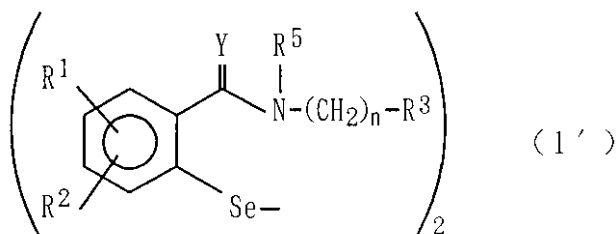
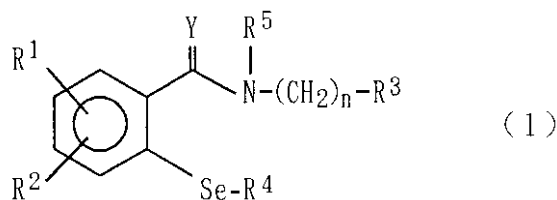
30

【 0 0 0 9 】

すなわち、本発明は、次の一般式 (1) 若しくは (1 ')

【 0 0 1 0 】

【 化 2 】



10

【0011】

(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基又は炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基を示し、 R^1 及び R^2 が一緒になってメチレンジオキシ基を形成してもよい。 R^3 はアリール基、芳香族複素環基、5 ~ 7 員環のシクロアルキル基又は 5 ~ 7 員環のシクロアルケニル基を示し、該アリール基、該芳香族複素環基、該シクロアルキル基及び該シクロアルケニル基は置換基を有していてもよい。 R^4 は水素原子、水酸基、-S-グルタチオン基、-S- α -アミノ酸基又はアリール部分に置換基を有していてもよいアルキル基を示し、 R^5 は水素原子又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を示し、更に R^4 及び R^5 は一緒になって単結合を形成してもよい。Y は酸素原子又は硫黄原子を示し、n は 0 ~ 5 の整数を示す。またセレン原子は酸化されていてもよい。)

20

で表わされる化合物又はその生理学的に許容し得る塩を有効成分とする喘息治療剤を提供するものである。

30

【0012】

なお、本発明において喘息治療剤とは、喘息の症状の緩和を期待して行われる、いわゆる治療、及び予防的治療に用いられる薬剤を意味する。

【0013】

【発明の実施の形態】

本発明の喘息治療剤の有効成分として用いられる化合物は前記一般式 (1) 又は (1') で表わされるものであり (以下、化合物 (1) 又は (1') という)、式中、 R^1 のうち炭素数 1 ~ 6 のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、ペンチル基等が挙げられ、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。また、 R^3 のうちアリール基としては、例えばフェニル基等が；シクロアルキル基としては、例えばシクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が；シクロアルケニル基としては、例えば、1-シクロペンテニル基、1-シクロヘキセニル基、1-シクロヘプテニル基等が；芳香族複素環基としては、例えばピリジル基、ピリミジル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、フリル基等の 5 又は 6 員環の芳香族複素環基等が挙げられる。これらの基は置換基を有していてもよいが、かかる置換基としては、例えば炭素数 1 ~ 6 のアルキル基又は炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、水酸基等が挙げられ、置換基の個数は 1 ~ 3 であることが好ましい。更に、 R^4 のうち -S-グルタチオン基は、グルタチオンのチオール部分から水素原子が除去されて形成された基を；-S- α -アミノ酸

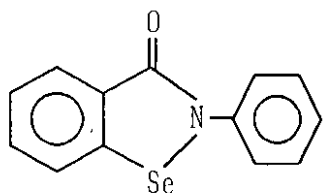
40

50

基は、分子内にチオール基を含む α - アミノ酸のチオール部分から水素原子が除去されて形成された基を意味し、アラルキル基としては、例えばベンジル基等が挙げられる。これらのうち、特に R^4 と R^5 が一緒になって単結合を形成したものが好ましく、就中、次式で表わされる 2 - フェニル - 1, 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2 H) - オンが好ましい。

【 0 0 1 4 】

【 化 3 】



10

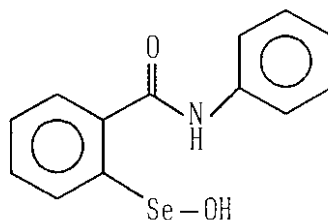
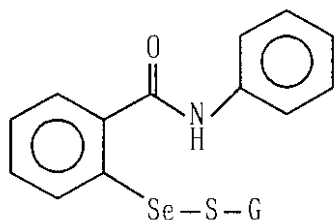
【 0 0 1 5 】

また、上記化合物の活性代謝物と考えられている以下に具体例を示すような化合物でもよい。

【 0 0 1 6 】

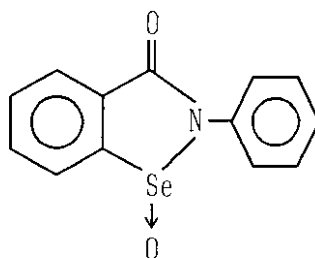
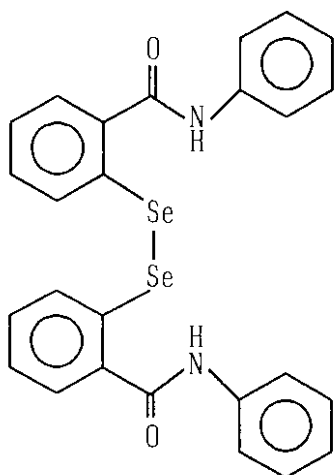
【 化 4 】

20



(-S-Gは-S-グルタチオン基を示す)

30



40

【 0 0 1 7 】

更に、本発明においては、これらの化合物から導かれる生理学的に許容し得る塩を使用することもできる。

【 0 0 1 8 】

これらの化合物 (1) 又は (1 ') は公知であり、例えば特開昭 5 9 - 4 2 3 7 3 号公報、特開昭 5 7 - 6 7 5 6 8 号公報、特開昭 5 9 - 3 9 8 9 4 号公報、特開昭 6 0 - 2 2 6 8 6 8 号公報、特開昭 6 1 - 5 0 9 6 3 号公報、バイオケミカル ファーマコロジー Vo

50

I. 33, No.20, 3235 ~ 3239及び3241 ~ 3245(1984)等に記載されている方法に従って製造することができる。

【0019】

化合物(1)又は(1')及びその生理学的に許容し得る塩は、後記試験例に示すように、気管支喘息における即時型及び遅発型の喘息反応、中でも遅発型喘息反応に対して優れた抑制効果を示した。またその毒性は、マウス及びラットに経口又は腹腔内投与して検討した結果、下記LD₅₀(mg/kg)値で示されるように極めて低毒性のものであった。更に、高用量投与時の所見としても副作用的に問題となるものは認められなかった。

【0020】

【表1】

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	p.o.	> 6810
	i.p.	740
ラット	p.o.	> 6810
	i.p.	580

10

20

【0021】

本発明の喘息治療剤は、前記化合物(1)若しくは(1')又はその生理学的に許容し得る塩に、滑沢剤、崩壊剤、結合剤、賦形剤等の添加剤を加え、通常知られた方法に従って製造することができ、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、液剤、懸濁剤、乳剤、ドライシロップ、吸入剤、注射剤、坐剤等の経口又は非経口投与用の剤形に製剤化することができる。

【0022】

化合物(1)若しくは(1')又はその生理学的に許容し得る塩の投与量は、投与経路、患者の症状、体重等により異なるが、通常成人1人当たり、経口投与の場合100 ~ 2000mg/日、特に200 ~ 1000mg/日が好ましい。

30

【0023】

【発明の効果】

本発明の薬剤は、気管支喘息における即時型喘息反応及び遅発型喘息反応に対して抑制効果を示し、中でも、遅発型喘息反応に対して優れた抑制効果を示す。更に本発明の薬剤は低毒性であり、人体に投与しても安全である。

【0024】

【実施例】

次に、実施例を挙げ、本発明を更に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

40

【0025】

試験例

エブセレンの抗原誘発喘息モルモットに対する効果を確認するため、無麻酔、自発呼吸下に肺機能を測定し観察した。

【0026】

<方法>

(1) 動物:

Hartley系雌性モルモット(SLC)(4週令, 体重約250 ~ 300g)をシクロフォスファミド(2mg/kg)で前処置し、2日後に卵アルブミン(OA)1mgとアルミゲル1gを腹腔内に注射し、その3週後に再びOA 0.1mgとアルミゲル1gを腹腔内に注射し

50

た後感作モルモットとして使用した。モルモットは実験使用時に 11 週令になっており体重約 450 ~ 580 g である。

(2) 装置及び器具：

- ・圧型ボディプレシスモグラフ
- ・ピューモタコグラフ (TP - 601G, 日本光電社製)
- ・ディファレンシャルトランスデューサー (T - 601, 日本光電社製)
- ・気流抵抗管 (Lilly型, 日本光電社製)
- ・オシロスコープ (DS - 9121, 岩崎通信機社製)
- ・コンピュータ (Macintosh Centris 660AV, Apple社製)
- ・ソフトウェア (LabView for Macintosh 3.01により作成した呼吸解析ソフト)
- ・ネブライザー (NE - U10, 立石電機社製)

10

(3) 薬剤の投与方法及び抗原曝露の方法：

・デキサメサゾン前処置群

100% DMSO 1ml に、デキサメサゾン 1mg/kg を溶解し、4日間連続して腹腔内に注射した。最後の腹腔内注射は、抗原曝露 24 時間前に行った。

・エブセレン前処置群

100% DMSO 1ml に、エブセレン 5mg/kg を溶解し、抗原曝露 30 分前に腹腔内に注射した。

・コントロール群

100% DMSO 1ml を抗原曝露 30 分前に腹腔内に注射した。

20

・抗原曝露の方法

OA 40mg を生理食塩水 10ml に溶解 (4mg/ml) して、超音波ネブライザーにて 2 分間吸入させた。

(4) 肺機能測定方法：

Agrawal の方法 (Agrawal, K. P.; Specific airway conductance in guinea pigs: Normal values and histamine induced fall. Respiratory Physiology 43:23, 1981) に従い、圧型ボディプレシスモグラフにモルモットを固定し、特殊気道コンダクタンス (sGaw) の変化率を測定した。鼻からの気流及び box の内圧の変化をモニターし、それぞれの波形を 1024 Hz でデジタルサンプリングし、呼気終末から吸気開始にかけてのドットを回帰させ、その回帰直線の傾き (tan) から sGaw を算出した。抗原曝露前に sGaw を計測、次に生理食塩水を 2 分間吸入させ sGaw に変化がないことを確認し、この値を 100% として抗原曝露後の sGaw の変化率を観察した。

30

【0027】

< 結果 >

この結果を図 1 に示す。このグラフに示されるように、エブセレン前処置群はコントロール群と比較して即時型喘息反応及び遅発型喘息反応ともに抑制された。

またデキサメサゾン前処置群との比較では、即時型喘息反応の抑制はほぼ同等であったが、遅発型喘息反応はエブセレン前処置群で顕著に抑制され、コントロール群で 180 ~ 420 分の間に観察された遅発型喘息反応がほぼ完全に抑制された。

なお、モルモットでのデキサメサゾン 1mg/kg を 4 日間という投与量は、ヒト (体重 60 kg) に換算すると、240 (60mg × 4 日) mg のデキサメサゾンに相当し、この量のデキサメサゾンはプレドニゾロン 2400 mg に相当する (デキサメサゾン 0.5mg は、プレドニゾロン 5mg に相当)。

40

このプレドニゾロンの量 (2400 mg) は、1 日 1 g のプレドニゾロンを 3 日間連続して投与するパルス療法の量に匹敵する。

このことから明らかなように、エブセレンは、現在臨床の現場にて採用されている治療方法よりも、優れた効果を有する。

【0028】

実施例 1

錠剤：

50

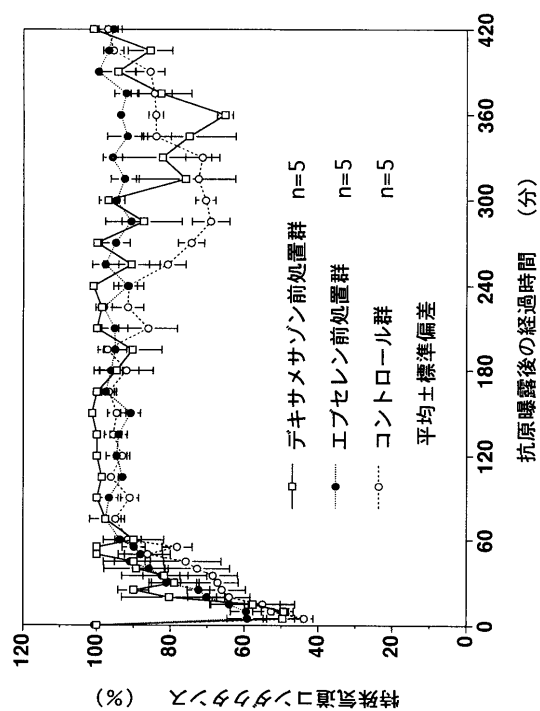
下記組成の錠剤を常法により製造した。

【表 2】	
エブセレン	5 0 mg
カルボキシメチルセルロース	2 5 mg
デンプン	5 mg
結晶セルロース	4 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
計	1 2 2 mg

【図面の簡単な説明】

【図 1】エブセレンの抗原誘発喘息モデルモットに対する喘息反応抑制効果を示す図である 10
。

【図 1】



フロントページの続き

(72)発明者 明石 章

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

審査官 大久保 元浩

(56)参考文献 特開平07-233056(JP,A)

特開平07-316157(JP,A)

Cotgreave, I.A. et al., Agents Actions., 1988年, 24(3/4), 313-319

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31/165-A61K31/80

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)