

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4243701号
(P4243701)

(45) 発行日 平成21年3月25日(2009.3.25)

(24) 登録日 平成21年1月16日(2009.1.16)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/4406 (2006.01) A 6 1 K 31/4406
A 6 1 P 29/00 (2006.01) A 6 1 P 29/00 I O I

請求項の数 2 (全 7 頁)

| | | | |
|--------------|-------------------------------|-----------|-------------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2003-332588 (P2003-332588) | (73) 特許権者 | 000177634 |
| (22) 出願日 | 平成15年9月25日 (2003. 9. 25) | | 参天製薬株式会社 |
| (65) 公開番号 | 特開2004-137267 (P2004-137267A) | | 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番1 9号 |
| (43) 公開日 | 平成16年5月13日 (2004. 5. 13) | (74) 代理人 | 100083149 |
| 審査請求日 | 平成17年3月15日 (2005. 3. 15) | | 弁理士 日比 紀彦 |
| (31) 優先権主張番号 | 特願2002-278985 (P2002-278985) | (74) 代理人 | 100060874 |
| (32) 優先日 | 平成14年9月25日 (2002. 9. 25) | | 弁理士 岸本 瑛之助 |
| (33) 優先権主張国 | 日本国 (JP) | (74) 代理人 | 100079038 |
| | | | 弁理士 渡邊 彰 |
| | | (74) 代理人 | 100069338 |
| | | | 弁理士 清末 康子 |
| | | (72) 発明者 | 青野 浩之 |
| | | | 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番1 9号 参天製薬株式会社内 |

最終頁に続く

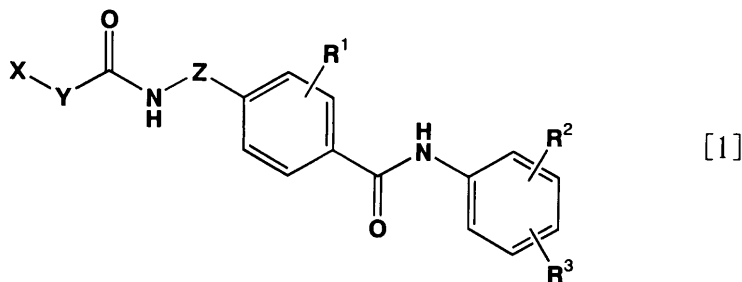
(54) 【発明の名称】 ベンズアミド誘導体を有効成分とするリウマチ治療薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 [1] で表される化合物またはその塩類を有効成分とするリウマチ治療薬。

【化 1】



10

【式中、R¹およびR²は水素原子、R³はアミノ基、Xはピリジル基、Yは -CH₂O- または -CH₂OCH₂-、Zは直接結合またはメチレン基をそれぞれ示す。】

【請求項 2】

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [N - (ピリジン - 3 - イル) メトキシカルボニルア
 ミノメチル] ベンズアミド、N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [N - (ピリジン - 3 -
 イル) オキシアセチルアミノメチル] ベンズアミド若しくは N - (2 - アミノフェニル)

20

- 4 - [(ピリジン - 3 - イル) メトキシアセチルアミノ] ベンズアミドまたはその塩類を有効成分とする請求項 1 記載のリウマチ治療薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はベンズアミド誘導体を有効成分とするリウマチ治療薬に関するものである。

【背景技術】

【0002】

リウマチは、関節滑膜を病変の主座とする難治性の慢性炎症性疾患であるが、その発症原因については不明なところも多く、また症状もさまざまである。このリウマチの病態の特徴の1つとして、滑膜の異常増殖およびそれに引き続く軟骨や骨の破壊がみられる。リウマチの治療は主として薬物療法によるが、その薬物として古くからステロイド剤や非ステロイド系抗炎症剤 (NSAIDs) がリウマチの症状を改善する目的で用いられてきた。さらに、近年になってリウマチ患者には自己抗体産生を初めとする全身性の免疫異常が認められることがわかり、免疫抑制剤、免疫調節剤 (DMARDs) 等も用いられている。

10

【0003】

一方、本発明の有効成分であるベンズアミド誘導体は、分化誘導作用やヒストン脱アセチル化酵素阻害作用に基づく癌や自己免疫疾患等の治療剤として有用であることが開示されている (特許文献 1 および 2 参照)。これらの特許文献には、化学構造が多岐にわたる膨大な組み合わせのベンズアミド誘導体が開示されている。そしてこれらの特許文献に記載された発明は、癌疾患の治療を目的とするものである。また、これらの特許文献には適用可能性のある疾患として数多くの疾患名が羅列されているが、具体的な薬理効果を示す記載はなく、特にリウマチに対する具体的効果についての記載は全くない。

20

【0004】

また、どのような基本化学構造を有するベンズアミド誘導体がリウマチに対し有用であるかについては全く示唆もされていない。

【特許文献 1】特開平 10 - 152462。

【特許文献 2】特開平 11 - 302173。

【発明の開示】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

したがって、これらの多数の公知ベンズアミド誘導体の中から、リウマチの治療薬として有用な化合物を見出すことは非常に興味のある課題である。

【課題を解決するための手段】

【0006】

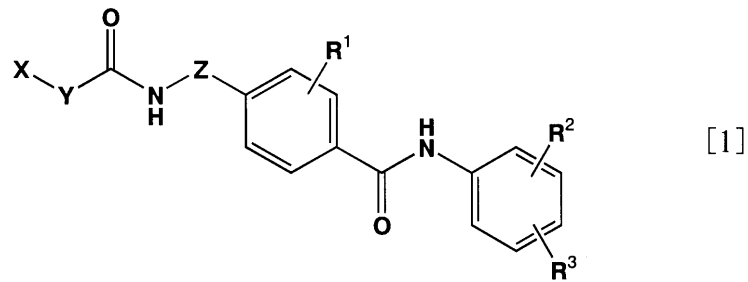
そこで、本発明者等は、リウマチ治療におけるベンズアミド誘導体の効果を鋭意研究した。

【0007】

リウマチに対する治療効果を動物モデルを用いて評価検討する方法は、種々報告されている。例えば、コラーゲン誘発関節炎モデルを用いる方法 (Nature, 283, 666-668 (1980)) 等がある。本発明では、この動物モデルに準じてリウマチに対するベンズアミド誘導体の効果を評価検討した。詳細な試験方法および結果は、後述の実施例 (薬理試験の項) で説明するが、下記一般式 [1] で表される基本化学構造を有する化合物群 (以下、本化合物とする) は、顕著な関節炎抑制効果を示した。

40

【化1】



10

【0008】

この結果は、本化合物が、リウマチ治療薬として非常に有用であることを示すものである。

【発明の効果】

【0009】

本発明により、ベンズアミド誘導体を有効成分とするリウマチ治療剤を提供することができる。

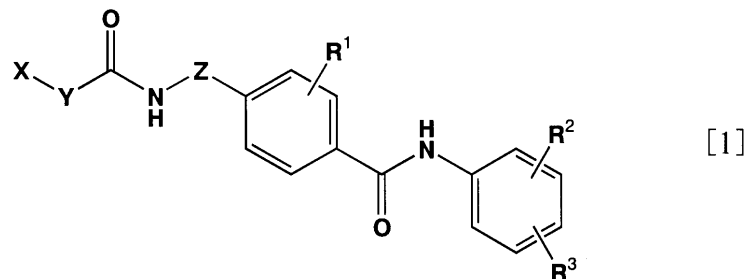
【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本発明は、下記一般式[1]で表される化合物またはその塩類(以下、本化合物とする)

20

【化2】



30

【0011】

[式中、 R^1 および R^2 は水素原子、 R^3 はアミノ基、 X はピリジル基、 Y は $-CH_2O-$ または $-CH_2OCH_2-$ 、 Z は直接結合またはメチレン基をそれぞれ示す。以下、同じ]

【0015】

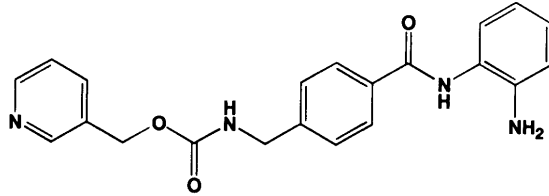
前述のアミノ基は汎用される保護基で保護されていてもよい。この保護基の例としては、アセチル基等の低級アルカノイル基やベンゾイル基等のアシル基が挙げられる。

【0023】

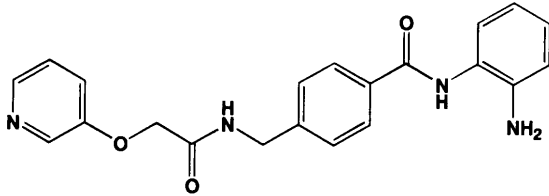
本化合物の特に好ましい具体例として、下記化学式で示されるN-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド[2]、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)オキシアセチルアミノメチル]ベンズアミド[3]若しくはN-(2-アミノフェニル)-4-[(ピリジン-3-イル)メトキシアセチルアミノ]ベンズアミド[4]またはその塩類が挙げられる。

40

【化3】

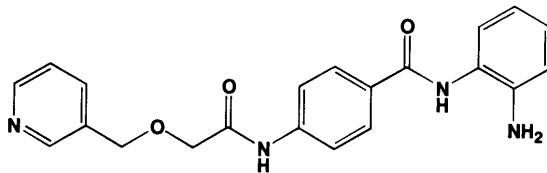


[2]



[3]

10



[4]

【0024】

20

上記の塩類とは、医薬として許容される塩類であれば特に制限はなく、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩、ナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属との塩、トリエチルアミン、ピリジン等の有機アミンとの塩が挙げられる。

【0025】

本化合物には光学異性体が存在する場合もあるが、それらも本発明に含まれる。さらに、本化合物は溶媒和物、例えば水和物の形態をとっていてもよい。

【0026】

30

本化合物を投与するための製剤の調製には、特別な技術は必要でなく、汎用されている技術を用いて製剤を調製すればよい。剤形としては、注射剤、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等の全身投与製剤、塗布剤、局所注入剤等の局所投与製剤が挙げられる。

【0027】

錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等の固形剤は、乳糖、結晶セルロース、デンプン等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース、カルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤を必要に応じて使用し、調製することができる。

40

【0028】

注射剤、局所注入剤等の液剤は、注射用精製水、生理食塩水、リンゲル液、植物油等の溶剤、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン等の溶解補助剤、ピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸等の安定化剤、カルボキシメチルセルロースナトリウム、モノステアリン酸アルミニウム、ポリソルベート80等の懸濁化剤、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、レシチン等の乳化剤、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等の緩衝剤、塩化ナトリウム、ブドウ糖等の等張化剤、塩酸プロカイン、ベンジルアルコール、クロロブタノール等の無痛化剤、パラオキシ安息香酸エステル等の保存剤を必要に応じて使用し、調製することができる。

【0029】

50

これらの製剤は、特開平10-152462や特開平11-302172に記載されたものであってもよいが、さらに後述の実施例（製剤例の項）のものであってもよい。無論、この製剤例は本発明の範囲を限定するものではない。

【0030】

本化合物の投与量は通常1日当り0.001mg～1000mgで1日1回または数回に分けて投与することが出来る。

【0031】

これらの投与量、投与回数は患者の症状、年齢、投与経路等に応じて適宜増減できる。

【0032】

以下に、実施例として薬理試験および製剤例を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

10

【実施例】

【0033】

[薬理試験]

1) タイプIIコラーゲン誘発関節炎に対する作用

タイプIIコラーゲン誘発関節炎モデルは薬物のリウマチに対する効果を評価する動物モデルとして汎用されている(Nature, 283, 666-668 (1980))。そこで、このモデルに準じて本化合物の関節炎抑制効果を評価検討した。

【0034】

(実験方法)

20

ウシ関節軟骨由来タイプIIコラーゲンの0.05N酢酸溶液(2mg/ml)と等量のフロインド不完全アジュバントを混合してエマルジョンを調製した(最終濃度:1mg/ml)。

【0035】

一次感作として、このエマルジョンをラット(雌、7週齢、体重約130～160g)背部皮内5箇所各々100μl(計500μl:タイプIIコラーゲンとして500μg/ラットに相当)注入した。一次感作から7日後、再びこのエマルジョンをラット尾根部皮内に100μl注入した(二次感作)。

【0036】

被験化合物溶液0.5ml/kg(被験化合物は基剤としての5%カルボキシメチルセルロース溶液に溶解)を1次感作の直前、7日目および14日目に経口投与した。尚、各被験化合物の投与量は、夫々6mg/kgとした。

30

【0037】

被験化合物としてN-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド[化学式2, 被験化合物1]、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)オキシアセチルアミノメチル]ベンズアミド[化学式3, 被験化合物2]またはN-(2-アミノフェニル)-4-[(ピリジン-3-イル)メトキシアセチルアミノ]ベンズアミド[化学式4, 被験化合物3]を用いた。

【0038】

コントロールとして被験化合物を含まない基剤のみを上記と同様にして投与した。

40

【0039】

(結果)

試験結果は、一群8例の平均値で図1に示す。図1から明らかなように、コントロール群においては、二次感作後、3日目(一次感作より10日目)より後肢容積の増大が開始し、7日目(一次感作より14日目)に後肢容積は最大に達した。

【0040】

一方、被験化合物投与群では、いずれもこの後肢容積の増大が顕著に抑制され、特に、被験化合物2を投与した場合、後肢容積の増大は全く見られず、正常ラット(無処置群)とほとんど同じであった。

50

【0041】

[製剤例]

カプセル剤 (1カプセル当りの成分量)

| | |
|------|--------|
| 本化合物 | 1 mg |
| 乳糖 | 149 mg |

【0042】

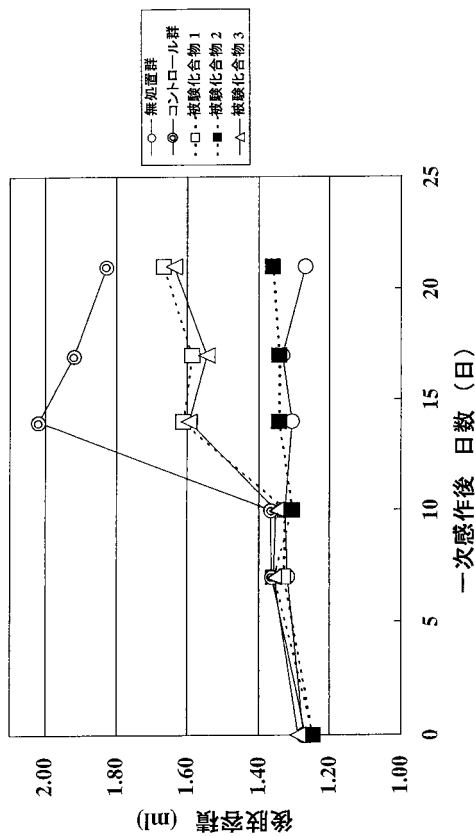
上記、本化合物の量およびその他の添加物の量の混合比を適宜変更することにより、所望の配合量のカプセル剤を調製することができる。

【図面の簡単な説明】

【0043】

【図1】 図1は、ラットのタイプIIコラーゲン誘発関節炎における後肢容積の経日変化を示すグラフである。○は被験化合物1の、●は被験化合物2の、□は被験化合物3の、夫々6 mg / kg 投与群の経日変化を示す。△は無処置群を、◇はコントロール群の経日変化を示す。

【図1】



フロントページの続き

- (72)発明者 岡本 全泰
大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社内
- (72)発明者 高井 美和
大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社内
- (72)発明者 瀬戸口 尋子
大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社内

審査官 田村 聖子

- (56)参考文献 特開平11-302173(JP,A)
国際公開第02/055017(WO,A1)
特開平10-152462(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- A61K 31/4406
 - A61P 29/00
 - BIOSIS(STN)
 - CA(STN)
 - EMBASE(STN)
 - REGISTRY(STN)
 - WPIDS(STN)