

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 2 月 20 日 (20.02.2003)

PCT

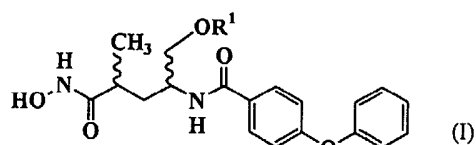
(10) 国際公開番号
WO 03/013494 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 31/166, A61P 19/02, 43/00 (72) 発明者; および
(21) 国際出願番号: PCT/JP02/07961 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 前田 佳蔵 (MAEDA, Yoshizo) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 山下 和紀 (YAMASHITA, Kazunori) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 小川 公二 (OGAWA, Koji) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).
(22) 国際出願日: 2002 年 8 月 5 日 (05.08.2002)
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権データ: 特願 2001-237345 2001 年 8 月 6 日 (06.08.2001) JP
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP). (74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihiisa); 〒103-0013 東京都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: REMEDIAL AGENT FOR ARTHROSIS DEFORMANS

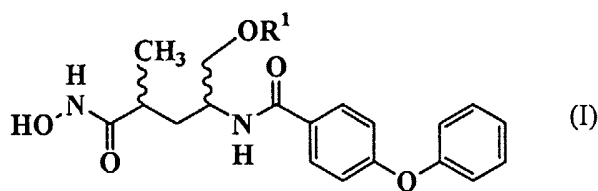
(54) 発明の名称: 変形性関節症治療剤



(57) Abstract: A remedy and/or preventive for arthrosis deformans which contains as the active ingredient either a hydroxamic acid derivative represented by the formula (I): (I) [wherein R¹ represents hydrogen or C₁₋₈ alkyl optionally substituted by -OR² (R² represents hydrogen, C₁₋₈ alkyl, benzyl, or C₁₋₈ alkyl substituted by C₁₋₈ alkoxy)] or a nontoxic salt thereof. The compounds have matrix metalloproteinase inhibitory activity.

(57) 要約:

マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害作用を有する、式 (I)



(式中、R¹は水素原子、C 1～8 アルキル、-OR²が置換した C 1～8 アルキル表わし、R²はH、C 1～8 アルキル、ベンジル、C 1～8 アルコキシ C 1～8 アルキル表わす。) で示されるヒドロキサム酸誘導体化合物、またはその非毒性塩を有効成分として含有する変形性関節症治療および/または予防剤。



WO 03/013494 A1



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

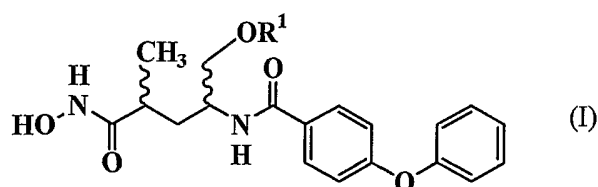
明 細 書

変形性関節症治療剤

5 技術分野

本発明は、変形性関節症の治療剤に関する。

さらに詳しく言えば、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害活性を有する式 (I)



- 10 (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示されるヒドロキシ
ム酸誘導体化合物、またはその非毒性塩を有効成分として含有する変形性関
節症の治療および／または予防剤に関する。

背景技術

- 15 マトリックスメタロプロテイナーゼ (以下、MMPと略記する。)は活性
中心に亜鉛 (以下、 Zn^{2+} と略記する。)を有する中性メタロプロテイナー
ゼであり、現在までに一次構造の異なる20種類以上の分子種が同定されて
いる。具体的には、間質性コラゲナーゼ (MMP-1)、白血球コラゲナー
ゼ (MMP-8)、コラゲナーゼ-3 (MMP-13)、ゼラチナーゼA (M
20 MP-2)、ゼラチナーゼB (MMP-9)、ストロムライシン1 (MMP
-3)、ストロムライシン2 (MMP-10)、マトリライシン (MMP-
7)、メタロエラスターゼ (MMP-12) 等が挙げられる。

MMPは、生理的状況下においてはコラーゲン、ラミニン、プロテオグリ

カン、フィブロネクチン、エラスチン、ゼラチン等を分解することにより関節組織、骨組織、結合組織などの成長および組織改築などに作用している。

しかし、病態における各種組織の破壊は、MMPの調節機能の破綻から、MMPの発現または活性が上昇することによると考えられる。例えば、MMP-1、2、3、8、9、13が変形性関節症患者の軟骨破壊部位で高発現していること、また、これらのMMPが軟骨基質の分解に強く関与していることが報告されている [医学のあゆみ, 182, 549-553 (1997) ; J. Clin. Invest., 84, 678-685 (1989)]。

一方、変形性関節症 (osteoarthritis ; OA) は、中高年者にみられる関節痛の大半を占める疾患であり、関節軟骨の退行性変性のため弾力性の低下、摩滅、亀裂などが起こり、軟骨の化骨増殖や関節周縁における新骨形成が促され、ついに関節軟骨が消失して骨が関節面に露出し、関節痛や関節液貯留などの症状を呈する。好発罹患関節としては、膝、股、脊椎、肘、肩、手指などがある。またその原因は不明なものが多い。その治療の第一選択薬としては、非ステロイド性の鎮痛剤、抗炎症剤が用いられており、また、関節の潤滑機能を高め、抗炎症作用もあるヒアルロン酸製剤の関節注入療法も行なわれている。しかし、これらはあくまで対症療法にすぎず、根本的治療法は確立していない。

MMP阻害作用を有する化合物の適応疾患に変形性関節症を挙げている特許出願として、例えば、GB2268934号明細書、EP606046号明細書がある。また、MMP阻害剤であるCGS-27023A (2 (R) - [N - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - N - (3 - ピリジルメチル) アミノ] - 3 - メチルブタノヒドロキサム酸・塩酸塩) がウサギOAモデルで有効である旨の報告がある [Inflamm Res 44, Supplement 2, S117-S118, (1995)]。しかし現在、MMP阻害作用を有する化合物での変形性関節症の治療および／または予防剤は存在しないし、それを対象に開発が進められているMMP阻害作用を有する化

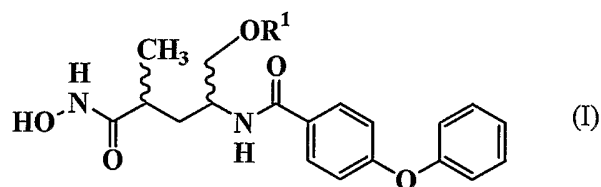
合物は極わずかである。

発明の開示

前記したように、変形性関節症の治療および／または予防剤の提供が切望
 5 されており、MMP 阻害剤がその治療および／または予防剤となることが期
 待されている。しかし、既に知られている MMP 阻害剤のすべてが変形性関
 節症に有効であるとは限らないのは当然のことであり、まだその実現には至
 っていないのが現状である。

以上のような状況下で、本発明者らは鋭意検討を行なった結果、式 (I)
 10 で示されるヒドロキサム酸誘導体化合物、またはその非毒性塩が変形性関節
 症に有効であることを初めて見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、式 (I)



(式中、R¹は水素原子、C 1～8アルキル、または—OR²が置換したC 1
 15 ～8アルキル表わし、R²は水素原子、C 1～8アルキル、ベンジル、または
 C 1～8アルコキシが置換したC 1～8アルキルを表わす。ただし、N—ヒ
 ドロキシ—5—エトキシメチルオキシ—2 (S)—メチル—4 (S)—(4
 —フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミドを除く。) で示されるヒド
 ロキサム酸誘導体化合物、またはその非毒性塩を有効成分として含有する変
 20 形性関節症治療および／または予防剤に関する。

式 (I) で示されるヒドロキサム酸誘導体は、MMP 阻害作用を有する化
 合物として、WO99/19296 号明細書に記載された化合物である。

該明細書に記載によると、式 (I) で示される化合物を含むアミノブタン

酸誘導体は、MMP阻害作用を有するため、リウマチ、骨関節炎、病的骨吸収、骨粗鬆症、歯周病、間質性腎炎、動脈硬化、肺気腫、肝硬変、角膜損傷、ガン細胞の転移浸潤や増殖の疾患、自己免疫疾患（クローン病、シュグレン病等）、白血球系の細胞の血管遊出や浸潤による疾患、血管新生、多発性硬化症、大動脈瘤、子宮内膜症等に有効であると記載されている。しかし、式
5 (I) で示される化合物が、変形性関節症に有効である旨の記載は存在しない。

MMPと変形性関節症（OA）には、何らかの関わりがあることは知られている。しかし、本発明者らがいくつかのMMP阻害剤を、実際のOA病態
10 モデルとして評価されているウサギ外側半月部分切除モデルにかけてみたところ、式（I）で示される化合物が有効性を示した。

発明の詳細な説明

本発明で使用する化合物を示す式（I）において、C 1～8アルキルとは
15 メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体である。

式（I）において、 $-OR^2$ が置換したC 1～8アルキルとは、1個の $-OR^2$ が置換したメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体である。

20 式（I）において、C 1～8アルコキシ基が置換したC 1～8アルキルとは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびこれらの異性体から選ばれる1個の基が置換したメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体である。

25 式（I）において、記号 $\sim$ は、不斉炭素の存在による異性体またはその混合物を表わす結合であり、具体的には紙面の手前に結合していること

を表わす記号  紙面の向こう側に結合していることを表わす記号 
 またはこれらの混合物を表わす。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。
 例えば、アルキル基、およびアルコキシ基には直鎖のものおよび分枝鎖のも
 5 のが含まれる。さらに、不斉炭素の存在等による異性体（R、S 体、 α 、 β
 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、
 L、d、l 体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、
 平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明
 に含まれる。

10 式（I）において、 R^1 が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは水
 素原子、C 1～4 アルキル、または $-OR^2$ が 1 個置換した C 1～4 アルキル
 である。

式（I）において、 R^2 が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは水
 素原子、C 1～4 アルキル、ベンジル、または C 1～4 アルコキシが 1 個置
 15 換した C 1～4 アルキルである。

本明細書中、特に好ましい R^1 としては、水素原子、メチル、エチル、メト
 キシメチル、エトキシメチル、エトキシエチル、ベンジルオキシメチル、メ
 トキシメトキシメチル、メトキシエトキシメチルが挙げられる。

本発明に用いられる具体的な化合物としては、

20 N-ヒドロキシ-5-ヒドロキシ-2 (S)-メチル-4 (S)- (4-フ
 ェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド、
 N-ヒドロキシ-5-メトキシメチルオキシ-2 (S)-メチル-4 (S)
 - (4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド、
 N-ヒドロキシ-5-エトキシメチルオキシ-2 (R)-メチル-4 (R)
 25 - (4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド、
 N-ヒドロキシ-5-エトキシメチルオキシ-2 (R)-メチル-4 (S)

ー（４－フェノキシベンゾイル）アミノペンタンアミド、
N－ヒドロキシー５－ベンジルオキシメチルオキシ－２（S）－メチル－４
（S）－（４－フェノキシベンゾイル）アミノペンタンアミド、または
N－ヒドロキシー５－（２－メトキシエトキシ）メチルオキシ－２（S）－
5 メチル－４（S）－（４－フェノキシベンゾイル）アミノペンタンアミド、
およびその非毒性塩が挙げられる。

本発明に用いられる化合物は、以下の非毒性塩の形で用いてもよい。塩は、
毒性のない、水溶性のものが好ましい。

適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アル
10 カリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学
的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、
メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、
フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミ
ン、トリス（ヒドロキシメチル）アミン、リジン、アルギニン、N－メチル
15 ーD－グルカミン等）の塩が挙げられる。本発明に用いられる化合物または
その非毒性塩は、公知の方法により、水和物に変換してもよい。

式（I）で示される化合物は、WO99/19296 号明細書に記載された方法によ
り製造することができる。

20 図面の簡単な説明

図１は、N－ヒドロキシー５－ヒドロキシー２（S）－メチル－４（S）
ー（４－フェノキシベンゾイル）アミノペンタンアミド（化合物（II））の種々
用量を１日２回投与したときの大腿骨の侵蝕面積抑制効果を示すグラフであ
る。

25

発明を実施するための最良の形態

本発明化合物の変形性関節症に対する有効性は、例えば、以下のウサギ外側半月部分切除モデル実験によって証明された。

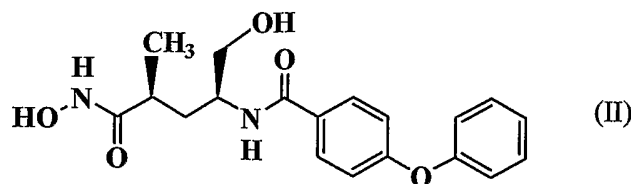
[実験方法]

- ウサギ（雌性 Kbs : NZW (Healthy) 系ウサギ）を1週間予備飼育した後、
5 以下の方法によって半月板切除の手術を施した。

ウサギにセラクタル2%注射液（0.05m l / k g）を頸背部皮下に投与し、ネンブタル注射液（2 0 m g / k g）を耳介辺縁静脈内に投与して、麻酔を施した。右膝を蒸留水で5倍希釈したヨードチンキで消毒した。必要に応じて、切開部分にキシロカイン注射液2%を滴下し、局所麻酔を施した。

- 10 次に、右後肢の膝の外側の上皮および関節包を膝蓋靱帯に対して90°に切開し、外側側副靱帯を切離し、次に、種子骨靱帯を切離した。その際、止血にはボスミン注射液を滴下した。外側半月板前方の組織と結合した組織を鉗子でつまみ、半月板を手前に引き出し、中央1/3を切除した。生理食塩注射液で術部を洗浄し、滑膜および関節包を縫合した。さらに、筋層および
15 外皮もそれぞれ縫合した。

術後、感染を予防するため、結晶ペニシリンGカリウム（5000U / animal）および硫酸ストレプトマイシン（1 0 0 m g / animal）を左後肢に筋肉内注射した。手術後7日目に解剖するまで飼育し、その間、被験化合物として下記
(II)



20

で示される、N-ヒドロキシー-5-ヒドロキシー-2(S)-メチルー4(S)-(4-フェノキシベンゾイル)アミノペンタンアミド（以下、化合物(II)）を、1回当たり投与量を、各々1、3および10mg/kgとして1日2回

投与した。

ネンブタール注射液（40 mg / kg）を耳介辺縁静脈内に投与して麻酔を施した。その後、動物を放血致死せしめ、右の膝関節部分を採取した。膝関節を切開し、大腿骨および脛骨頭を採取した。大腿骨および脛骨頭は、10 %中性緩衝ホルマリン中、室温で保存した。全サンプルの採取が終了した後、大腿骨および脛骨頭をマスク化した。実体顕微鏡を用いて侵蝕面積の計測を行なった。

統計処理方法は、対照群（vehicle）と被検化合物投与群の軟骨侵蝕面積の比較をウィリアムズ（Williams）の多重比較（EXSAS, Ver5.00）で行なった。その結果を図1に示す。

上記実験モデルは、ヒトの変形性関節症に酷似した軟骨破壊を誘導することができ、OAモデルとして一般的に認知されたものである。本モデルにおいて、式（I）で示される化合物は高い有効性を示すことが判った。従って、式（I）で示される化合物は変形性関節症に有効であると判断できる。

15 [毒性]

式（I）で示される化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。例えば、化合物（II）のラットを用いた単回の経口投与での最低致死量は、2000 mg / kg 以上であった。

20 産業上の利用可能性

[医薬品への適用]

本発明に用いられる、マトリックスメタロプロテイナーゼ、例えばゼラチナーゼ、ストロムライシンまたはコラゲナーゼ等に対し阻害作用を有する式（I）で示されるヒドロキサム酸誘導体、またはその非毒性塩は、ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、変形性関節症の治療および／または予防に有用である。

式（I）で示される化合物またはそれらの非毒性塩は、

- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、

および／または

- 5 3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

- 式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、式（I）で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、式（I）で示される化合物を後に投与してもよい。それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。
- 10

- 上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、式（I）で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。
- 15

- 式（I）で示される化合物の変形性関節症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、非ステロイド系抗炎症薬、ステロイド剤、免疫抑制剤、消炎酵素剤、軟骨保護剤、T細胞阻害剤、TNF α 阻害剤、プロスタグランジン合成酵素阻害剤、IL-6阻害剤、インターフェロン γ 作動薬、IL-1阻害剤、プロスタグランジン類、ホスホジエステラーゼ4阻害剤等が挙げられる。
- 20

- 非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナト
- 25

リウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

ステロイド剤としては、例えば、外用薬として、プロピオン酸クロベタゾン、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デブロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ペクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。

内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フ

ルドロコルチゾン、プレドニゾン、酢酸プレドニゾン、コハク酸プレドニ
ニズロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾン、リン酸プレドニズロンナ
トリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾン、酢酸メチルプレドニ
ズロン、コハク酸メチルプレドニズロンナトリウム、トリアムシノロン、酢
5 酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸
デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメ
タゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。

吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾ
ン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、S T-1 2 6 P、シク
10 レソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネー
ト、プラスチックスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニズロンス
レプタネート、メチルプレドニズロンナトリウムスクシネート等が挙げられ
る。

軟骨保護剤としては、例えば、ヒアルロン酸ナトリウム、グルコサミン、
15 コンドロイチン硫酸、多硫酸グリコサミノグリカン等が挙げられる。

式（I）で示される化合物と他の薬剤の質量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

また、式（I）で示される化合物の予防および／または治療効果を補完お
よび／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在
20 までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

式（I）で示される化合物、または式（I）で示される化合物と他の薬剤
の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口ま
たは非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異
25 なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 n g から 1 0 0 m g の範囲
で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、

0.1 n g から 1 0 m g の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日 1 時間から 2 4 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な

5 場合もある。

式 (I) で示される化合物、または式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

10 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結
15 晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、
20 ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また 2 以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、
25 シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノー

ルまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

5 非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、
10 高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジ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、
15 マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

25 ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて製造される。ゲル基剤

は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて製造される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止

5 剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸

10 濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造、調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を

15 含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつ

20 またはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、

25 懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。また無菌

の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又

5 は懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

15 吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

製劑例 1 :

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

25 ・N-ヒドロキシ-5-ヒドロキシ-2(S)-メチル-4(S)-(4-
フェノキシベンゾイル)アミノペンタンアミド …… 5.0 g

- ・カルボキシメチルセルロースカルシウム（崩壊剤）…………… 0.2 g
- ・ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤）…………… 0.1 g
- ・微結晶セルロース…………… 4.7 g

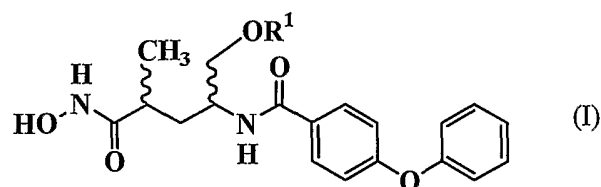
5 製剤例 2 :

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 m l ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 2 0 m g の活性成分を含有するアンプル 1 0 0 本を得た。

- ・ N-ヒドロキシー 5-ヒドロキシー 2 (S) -メチルー 4 (S) - (4-
10 フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド…………… 2.0 g
- ・マンニトール…………… 2 0 g
- ・蒸留水…………… 5 0 0 m l

請 求 の 範 囲

1. 式 (I)



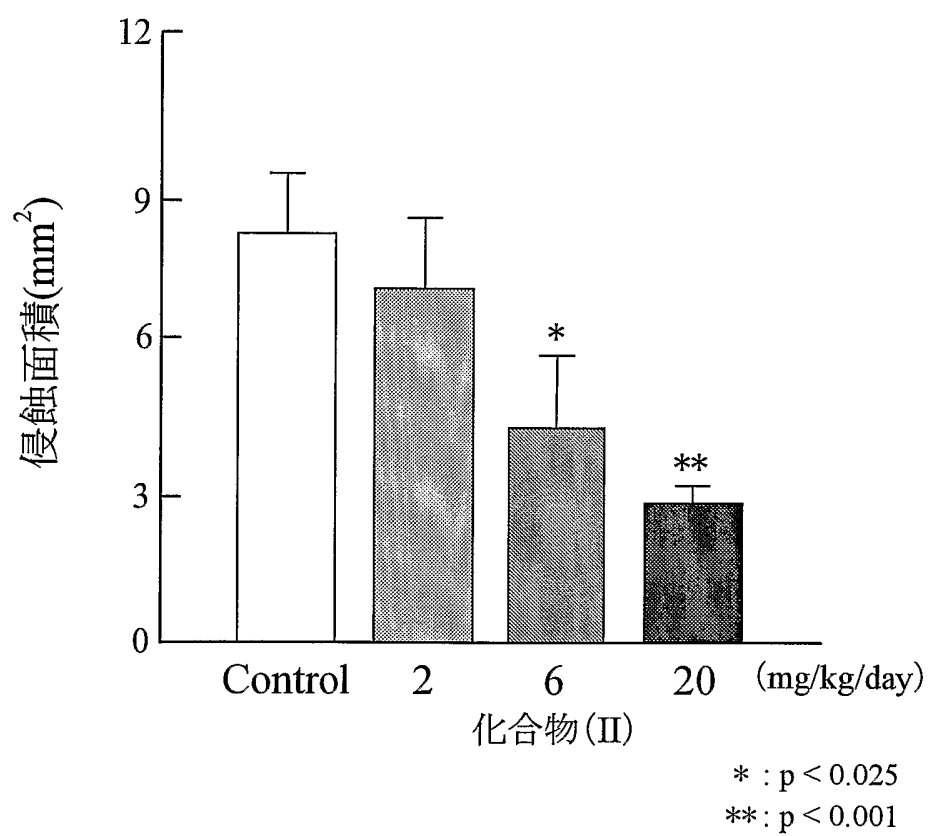
- 5 (式中、 R^1 は水素原子、C 1～8アルキル、または $-OR^2$ が置換したC 1～8アルキル表わし、 R^2 は水素原子、C 1～8アルキル、ベンジル、またはC 1～8アルコキシが置換したC 1～8アルキルを表わす。ただし、N-ヒドロキシ-5-エトキシメチルオキシ-2 (S)-メチル-4 (S)-(4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミドを除く。) で示されるヒドロキサム酸誘導体化合物、またはその非毒性塩を有効成分として含有する変
- 10 形性関節症治療および／または予防剤。

2. R^1 が水素原子、C 1～4アルキル、または $-OR^2$ が1個置換したC 1～4アルキルであり、 R^2 が水素原子、C 1～4アルキル、ベンジル、または
- 15 C 1～4アルコキシが1個置換したC 1～4アルキルである請求の範囲1に記載のヒドロキサム酸誘導体化合物、またはその非毒性塩を有効成分として含有する変形性関節症治療および／または予防剤。

3. R^1 が水素原子、メチル、エチル、メトキシメチル、エトキシメチル、エトキシエチル、ベンジルオキシメチル、メトキシメトキシメチル、メトキシエトキシメチルである請求の範囲2に記載のヒドロキサム酸誘導体化合物、
- 20 またはその非毒性塩を有効成分として含有する変形性関節症治療および／または予防剤。

4. 化合物が、
- (1) N-ヒドロキシ-5-ヒドロキシ-2 (S) -メチル-4 (S) - (4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド、
- 5 (2) N-ヒドロキシ-5-メトキシメチルオキシ-2 (S) -メチル-4 (S) - (4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド、
- (3) N-ヒドロキシ-5-エトキシメチルオキシ-2 (R) -メチル-4 (R) - (4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド、
- (4) N-ヒドロキシ-5-エトキシメチルオキシ-2 (R) -メチル-4 (S) - (4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド、
- 10 (5) N-ヒドロキシ-5-ベンジルオキシメチルオキシ-2 (S) -メチル-4 (S) - (4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド、または
- (6) N-ヒドロキシ-5- (2-メトキシエトキシ) メチルオキシ-2 (S) -メチル-4 (S) - (4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド、
- 15 またはそれらの非毒性塩である請求の範囲1に記載の変形性関節症治療および/または予防剤。

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07961

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/166, A61P19/02, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/166

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/19296 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 April, 1999 (20.04.99), & EP 1024131 A	1-4
Y	WO 99/51572 A (Sankyo Co., Ltd.), 14 October, 1999 (14.10.99), & JP 2000-319250 A	1-4
Y	EP 935963 A2 (Pfizer Products Inc.), 18 August, 1999 (18.08.99), & JP 11-199512 A	1-4
Y	O'BYRNE, E.M. et al., "Oral administration of a matrix metalloproteinase inhibitor, CGS 27023A, protects the cartilage proteoglycan matrix in a partial meniscectomy model of osteoarthritis in rabbit", Inflamm Res, (1995), Vol.44, supplement 2, S117-S118	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"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 when the document is taken alone

"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

Date of the actual completion of the international search
03 September, 2002 (03.09.02)Date of mailing of the international search report
17 September, 2002 (17.09.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K31/166, A61P19/02, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K31/166

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

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	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 99/19296 A (小野薬品工業株式会社) 1999. 04.20 & EP 1024131 A	1-4
Y	WO 99/51572 A (三共株式会社) 1999. 10. 1 4 & JP 2000-319250 A	1-4
Y	EP 935963 A2 (Pfizer Products Inc.) 1999. 0 8. 18 & JP 11-199512 A	1-4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 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」 国際出願日前の出願または特許であるが、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文献

国際調査を完了した日

03.09.02

国際調査報告の発送日

17.09.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4P

8615



電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
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	関連する 請求の範囲の番号
Y	O'BYRNE, E. M. et al. "Oral administration of a matrix metallo proteinase inhibitor, CGS 27023A, protects the cartilage proteoglycan matrix in a partial meniscectomy model of osteoarthritis in rabbit", Inflamm Res, (1995), vol.44, supplement 2, S117-S118	1 - 4