

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5408719号
(P5408719)

(45) 発行日 平成26年2月5日 (2014.2.5)

(24) 登録日 平成25年11月15日 (2013.11.15)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 C 327/48	(2006.01)	C O 7 C 327/48
C O 7 C 331/28	(2006.01)	C O 7 C 331/28
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 K 31/385	(2006.01)	A 6 1 K 31/385
C O 7 D 339/04	(2006.01)	C O 7 D 339/04

請求項の数 25 (全 67 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-519769 (P2009-519769)	(73) 特許権者	507391133
(86) (22) 出願日	平成19年7月18日 (2007.7.18)		アンタイプ ホールディングス インク.
(65) 公表番号	特表2009-543813 (P2009-543813A)		カナダ国、エービー ティー2エル 2ケ
(43) 公表日	平成21年12月10日 (2009.12.10)		ー7、カルガリー、3553-31番 ス
(86) 国際出願番号	PCT/CA2007/001289		トリート エヌダブリュー
(87) 国際公開番号	W02008/009127	(74) 代理人	100104411
(87) 国際公開日	平成20年1月24日 (2008.1.24)		弁理士 矢口 太郎
審査請求日	平成22年6月25日 (2010.6.25)	(74) 代理人	100158621
(31) 優先権主張番号	60/807,639		弁理士 佐々木 義行
(32) 優先日	平成18年7月18日 (2006.7.18)	(74) 代理人	100133503
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 関口 一哉
(31) 優先権主張番号	60/887,188	(72) 発明者	ワレス、ジョン、エル.
(32) 優先日	平成19年1月30日 (2007.1.30)		カナダ国、エービー ティー4シー 1エ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ー1、コ克蘭、アールアールナンバー1
			、ボックス 47、サイト 5
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非ステロイド系抗炎症薬の硫化水素誘導体

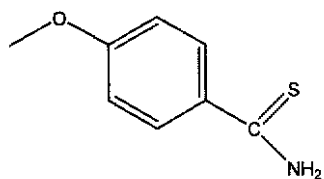
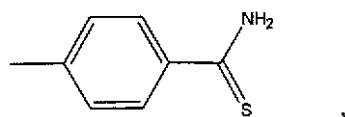
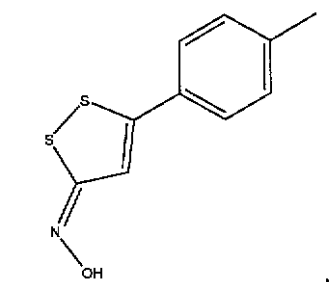
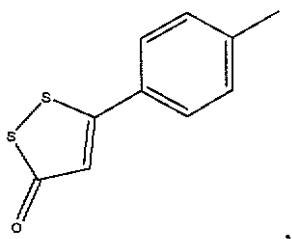
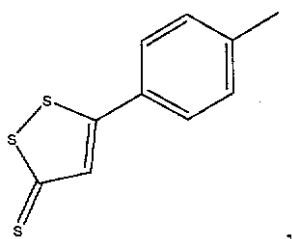
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

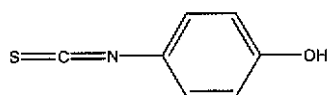
下記一般式を有する化合物またはその塩であって、

$$A - Y - X \quad (\text{化学式 I})$$

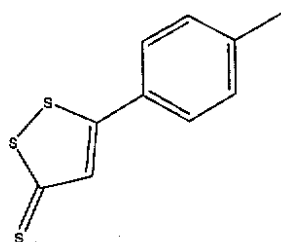
式中、Aはアセチルサリチル酸、ジクロフェナク、インドメタシン、ルミラコキシブ、ナプロキセン、イブプロフェン、ケトプロフェン、およびフルルビプロフェンから成る群から選択されるNSAIDであり、Yは $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)OC(O)-$ 、または $-C(O)NHCH_2C(O)-$ から成る群から選択されるものであり、Xは



および



から成る群から選択されるものであり、Aがケトプロフェンの場合、Xは



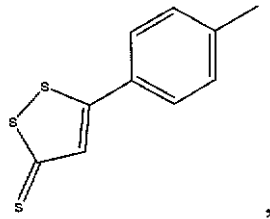
ではないものである、化合物またはその塩。

【請求項2】

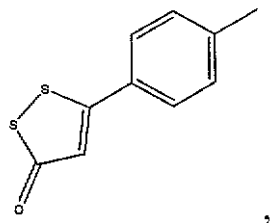
下記一般式の化合物であって、

$B-C(O)O-X$ (化学式 I I)

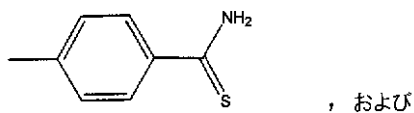
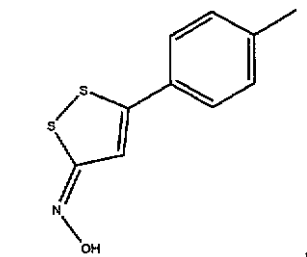
式中、 $B-C(O)O-$ はアセチルサリチル酸、ジクロフェナク、インドメタシン、ミラコキシブ、ナプロキセン、イブプロフェン、ケトプロフェン、およびフルルビプロフェンから成る群から選択される NSAIDであり、Xは、



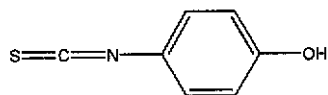
10



20

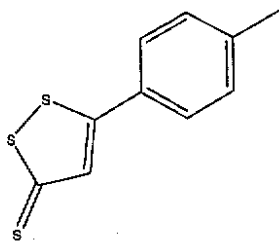


30



から成る群から選択されるものであり、 $B-C(O)O-$ がケトプロフェンの場合、X

40



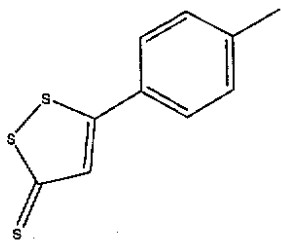
ではないものである、化合物。

【請求項 3】

請求項 1 記載の化合物において、前記 NSAID はアセチルサリチル酸、ジクロフェナ

50

ク、インドメタシン、ルミラコキシブ、ナプロキセン、イブプロフェン、およびフルルビプロフェンから成る群から選択されるものであり、Yは $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ であり、Xは、

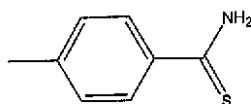


である、化合物。

10

【請求項 4】

請求項 1 記載の化合物において、前記 NSAID はアセチルサリチル酸、ジクロフェナク、インドメタシン、ルミラコキシブ、ナプロキセン、イブプロフェン、ケトプロフェン、およびフルルビプロフェンから成る群から選択されるものであり、Yは $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ であり、Xは、

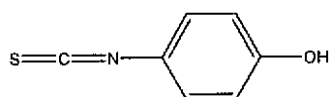


である、化合物。

20

【請求項 5】

請求項 1 記載の化合物において、前記 NSAID はアセチルサリチル酸、ジクロフェナク、インドメタシン、ルミラコキシブ、ナプロキセン、イブプロフェン、ケトプロフェン、およびフルルビプロフェンから成る群から選択されるものであり、Yは $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ であり、Xは、

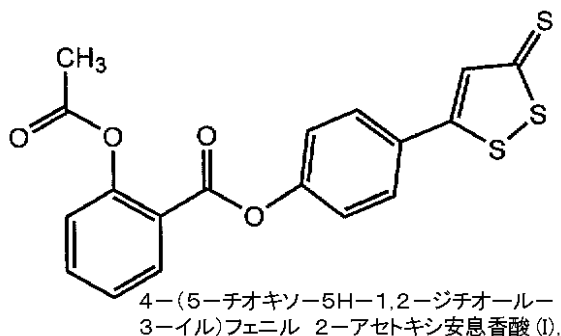


30

である、化合物。

【請求項 6】

請求項 1 または 2 記載の化合物において、前記化合物は以下の化合物、

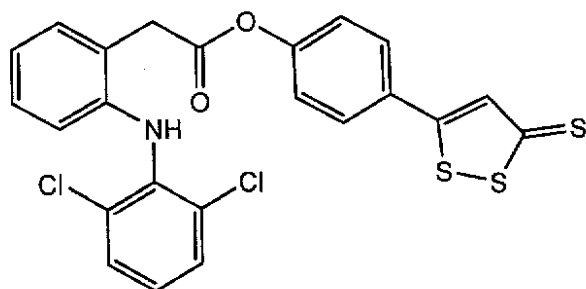


40

または薬学的に許容できるその塩である、化合物。

【請求項 7】

請求項 1 または 2 記載の化合物において、前記化合物は以下の化合物、



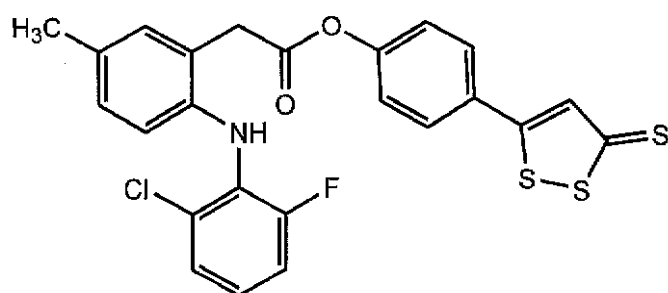
4-(5-チオキソ-5H-1,2-ジチオール-3-イル)フェニル 2-(2-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)フェニル)アセテート (II),

10

または薬学的に許容できるその塩である、化合物。

【請求項 8】

請求項 1 または 2 記載の化合物において、前記化合物は以下の化合物、



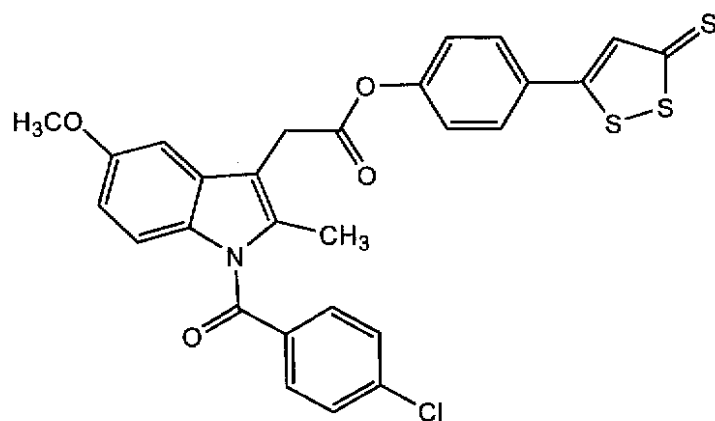
4-(5-チオキソ-5H-1,2-ジチオール-3-イル)フェニル 2-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルフェニル)アセテート (III),

20

または薬学的に許容できるその塩である、化合物。

【請求項 9】

請求項 1 または 2 記載の化合物において、前記化合物は以下の化合物、



[1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル]-酢酸 4-(5-チオキソ-5H-[1,2]ジチオール-3-イル)フェニルエステル (IV),

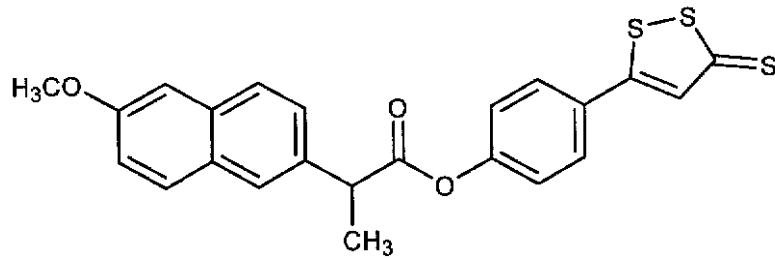
30

40

または薬学的に許容できるその塩である、化合物。

【請求項 10】

請求項 1 または 2 記載の化合物において、前記化合物は以下の化合物、



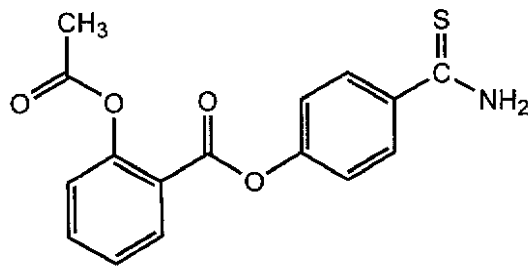
2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-プロピオン酸 4-(5-チオキソ-5H-[1,2]ジチオール-3-イル)-フェニルエステル (V),

10

または薬学的に許容できるその塩である、化合物。

【請求項 1 1】

請求項 1 または 2 記載の化合物において、前記化合物は以下の化合物、



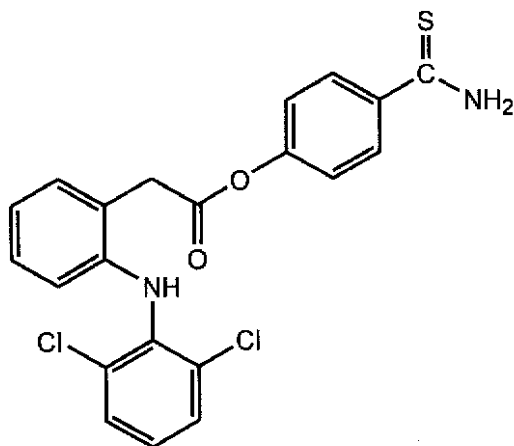
2-アセトキシ安息香酸 4-チオカルバモイルフェニルエステル (XVI),

20

または薬学的に許容できるその塩である、化合物。

【請求項 1 2】

請求項 1 または 2 記載の化合物において、前記化合物は以下の化合物、



[2-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-フェニル]-酢酸 4-チオカルバモイルフェニルエステル (XVII),

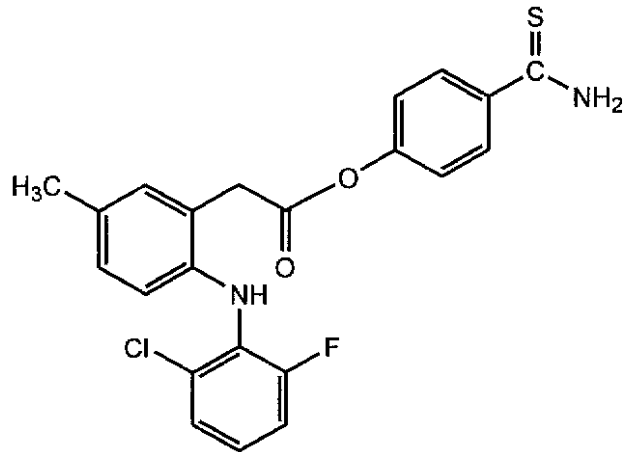
30

または薬学的に許容できるその塩である、化合物。

【請求項 1 3】

請求項 1 または 2 記載の化合物において、前記化合物は以下の化合物、

40



10

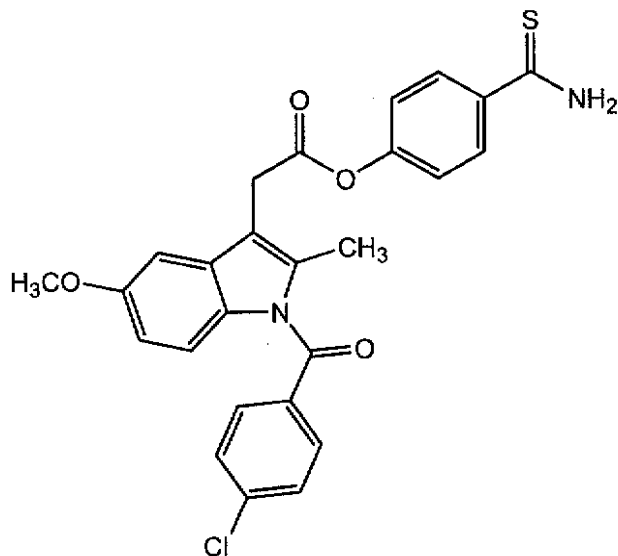
[2-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルフェニル]-酢酸 4-チオカルバモイルフェニルエステル (XVIII),

または薬学的に許容できるその塩である、化合物。

【請求項 1 4】

請求項 1 または 2 記載の化合物において、前記化合物は以下の化合物、

20



30

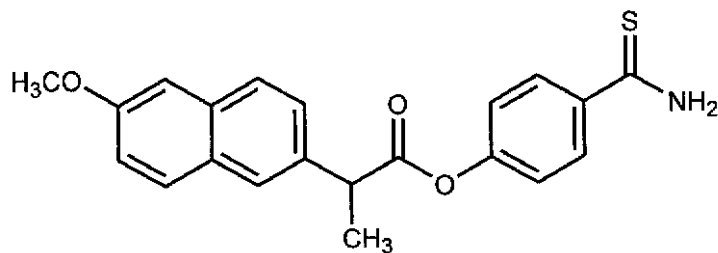
[1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル]-酢酸 4-チオカルバモイルフェニルエステル (XIX),

または薬学的に許容できるその塩である、化合物。

【請求項 1 5】

請求項 1 または 2 記載の化合物において、前記化合物は以下の化合物、

40



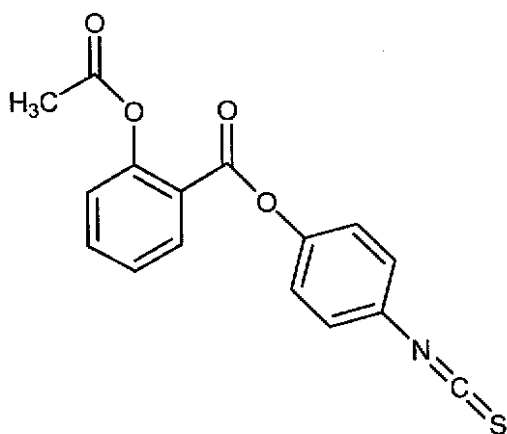
2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-プロピオン酸 4-チオカルバモイルフェニルエステル (XX),

または薬学的に許容できるその塩である、化合物。

50

【請求項 16】

請求項 1 または 2 記載の化合物において、前記化合物は以下の化合物、



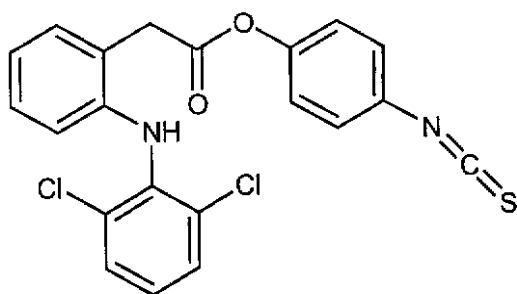
4-イソチオシアナートフェニル 2-アセトキシ安息香酸 (XXI).

10

または薬学的に許容できるその塩である、化合物。

【請求項 17】

請求項 1 または 2 記載の化合物において、前記化合物は以下の化合物、



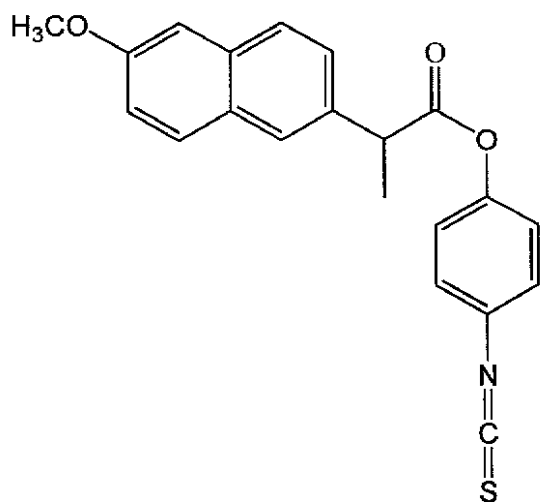
4-イソチオシアナートフェニル 2-(2-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)フェニル)アセテート (XXII).

30

または薬学的に許容できるその塩である、化合物。

【請求項 18】

請求項 1 または 2 記載の化合物において、前記化合物は以下の化合物、



10

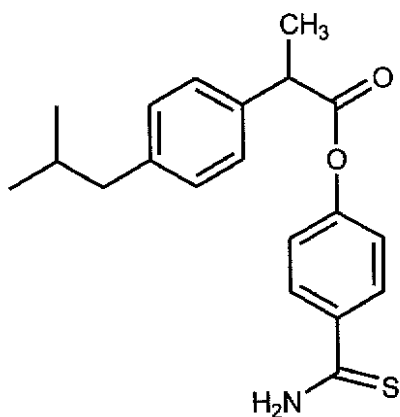
4-イソチオシアナートフェニル 2-(2-メトキシ
ナフタレン-6-イル)プロパン酸 (XXV),

または薬学的に許容できるその塩である、化合物。

【請求項 19】

請求項 1 または 2 記載の化合物において、前記化合物は以下の化合物、

20



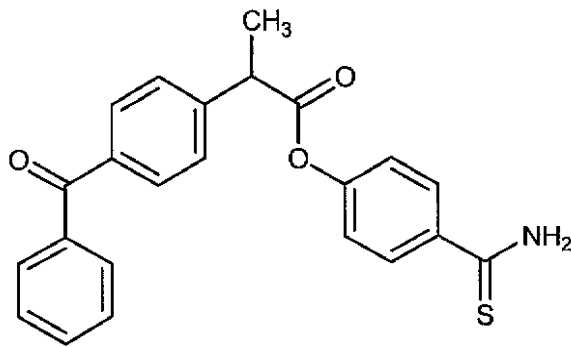
30

4-チオカルバモイルフェニル 2-(4-
イソブチルフェニル)プロパン酸 (XXIX),

または薬学的に許容できるその塩である、化合物。

【請求項 20】

請求項 1 または 2 記載の化合物において、前記化合物は以下の化合物、



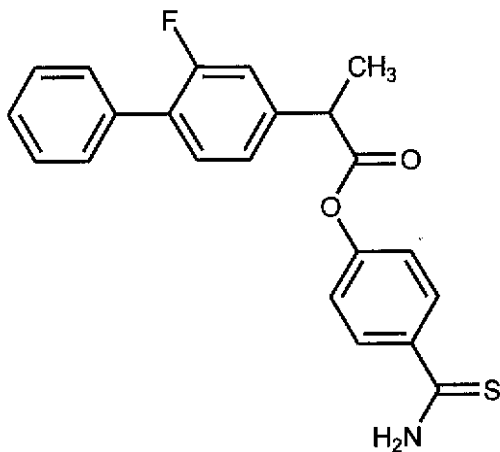
4-チオカルバモイルフェニル 2-(4-
オキシフェニル)-フェニルプロパン酸 (XXX).

10

または薬学的に許容できるその塩である、化合物。

【請求項 2 1】

請求項 1 または 2 記載の化合物において、前記化合物は以下の化合物、



4-チオカルバモイルフェニル 2-(2-フルオロ
-4-ビフェニルイル)プロパン酸 (XXXI).

20

または薬学的に許容できるその塩である、化合物。

【請求項 2 2】

請求項 1 ～ 2 1 のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容できる賦形剤または担体とを有する薬学組成物。

【請求項 2 3】

炎症の治療が必要な対象において炎症を治療する薬剤を製造するための、請求項 1 ～ 2 1 のいずれかに記載の化合物の炎症を軽減する量の使用。

【請求項 2 4】

疼痛の治療が必要な対象において疼痛を治療する薬剤を製造するための、請求項 1 ～ 2 1 のいずれかに記載の化合物の疼痛を軽減する量の使用。

40

【請求項 2 5】

発熱の治療が必要な対象において発熱を治療する薬剤を製造するための、請求項 1 ～ 2 1 のいずれかに記載の化合物の発熱を軽減する量の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2005年5月27日付けで出願されたPCT/CA2005/000819に対して優先権を主張した2006年3月31日付けで出願されたPCT/CA2006/000484の一部継続として出願されたものである。本出願はさらに2006年7

50

月18日付けで出願された米国特許仮出願第60/807,639号および2007年1月30日付けで出願された米国特許仮出願第60/887,188号に対して優先権を主張するものである。

【0002】

本発明は、炎症、疼痛、発熱の治療に有用な、改良された抗炎症特性を有する非ステロイド系抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAIDs）の誘導体に関連する。より具体的には、NSAIDsは硫化水素（ H_2S ）放出部分によって誘導体化されており、副作用の少ない新たな抗炎症性化合物を産生するものである。

【背景技術】

10

【0003】

非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）は、変形性関節症、関節リウマチ、痛風、強直性脊椎炎など、疼痛、発熱、炎症に関連した様々な病態の治療に広範に用いられている。NSAIDsはさらに損傷および外科手術（歯科手術を含む）に関連した急性疼痛および頭痛の治療にも広範に用いられている。NSAIDsの有益な作用は主にシクロオキシゲナーゼ-1（cyclooxygenase-1: COX-1）およびシクロオキシゲナーゼ-2（cyclooxygenase-2: COX-2）を阻害することによるプロスタグランジン合成抑制能に起因すると考えられている。

【0004】

しかし、NSAIDsの長期使用は消化管に重大な損傷を及ぼす可能性があるためにか
なり制限されている（Wallace, J. L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. Gastroenterology. 1997; 112: 1000~1016）。選択的COX-2阻害薬は消化管損傷が比較的軽度であると思われたため、従来のNSAIDsの進歩とみられていた。しかし、これらの薬剤およびおそらくは従来のNSAIDsについても、その心臓血管毒性につ
いての懸念が生じている（Grosserら、Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: the therapeutic challenger
s and opportunities. J Clin Invest. 2006; 116: 4~15）。30

【0005】

NSAIDsが白血球粘着を促進して胃粘膜血流を低下させ、これらの作用がNSAID誘発性の胃腸障害の発病に対して広範囲にわたり重要な要因であることは周知である（Wallace, 1997）。非選択的N且つCOX-2選択的NSAIDsによる白血球粘着の誘導もまた、これらの薬剤による心臓血管合併症に寄与している可能性がある。

最近、硫化水素（ H_2S ）が抗炎症作用および鎮痛作用を及ぼすことが観察された。 H_2S は内因性物質であり、多くの組織で産生され、多くの機能に作用を及ぼす（Wang, Two's company, three's a crowd: can H_2S be the third endogenous gaseous transmitter? FASEB J 2002; 16: 1792~1798）。また H_2S は血管拡張剤であることも示されており、血管内皮への白血球粘着を抑制することが出来る（Wang, 2002; Fiorucciら、Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti-inflammatory nonsteroidal drugs. Gastroenterology. 2005; 129; 1210~1224）。さらに、Fiorucciら（2005）はラットにおいて、 H_2S 供与体による前処置によりNSAID誘発性胃障害の重症度減弱が可能であることを示した。

40

驚くべきことに、 H_2S 放出部分に共有結合するか或いはNSAID塩が H_2S 放出部

50

分と共に形成された場合に、様々なNSAIDsの抗炎症作用が有意に亢進することについて、本発明者らは本出願において示している。さらに、これらのNSAID誘導体の副作用は比較的軽度であることが示されている。特に、本発明者らは、本発明のNSAID誘導体が以下の更なる特性、すなわち、（１）従来のNSAIDsよりも胃腸障害が少ないこと、（２）既存の胃潰瘍の治癒を促進すること、および（３）収縮期血圧の上昇が従来のNSAIDsよりも有意に低いこと、の１つ以上を有することを示した。さらに、本発明のNSAID誘導体は、血管内皮への白血球粘着を低下させ、それによって胃腸および心臓血管系の副作用を低下させる可能性がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

【0006】

- 【特許文献01】 米国特許出願公開第2005／0215487号明細書
- 【特許文献02】 米国特許出願公開第2008／0020997号明細書
- 【特許文献03】 米国特許第4,412,992号明細書
- 【特許文献04】 米国特許第4,440,763号明細書
- 【特許文献05】 米国特許第4,840,936号明細書
- 【特許文献06】 米国特許第5,013,727号明細書
- 【特許文献07】 米国特許第5,811,425号明細書
- 【特許文献08】 米国特許第6,197,341号明細書
- 【特許文献09】 米国特許第6,297,260号明細書
- 【特許文献10】 米国特許第6,458,776号明細書
- 【特許文献11】 米国特許第6,602,915号明細書
- 【特許文献12】 米国特許第7,498,355号明細書
- 【特許文献13】 国際公開第06／037623号
- 【特許文献14】 国際公開第06／066894号
- 【特許文献15】 国際公開第06／111791号
- 【特許文献16】 国際公開第06／125295号
- 【特許文献17】 国際公開第06／134489号
- 【特許文献18】 国際公開第07／101606号
- 【特許文献19】 カナダ特許第2,204,747号明細書

20

30

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献01】 Abe, K. and Kimura, H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. 1996. The Journal of Neuroscience. Vol. 16 (3), pp. 1066-71.

【非特許文献02】 Ajuebor, M., et al. The chemokine RANTES is a crucial mediator of the progression from acute to chronic colitis in the rat. 2001. J Immunol. Vol. 166, pp. 552-8

40

【非特許文献03】 Al-Chaer, E. D., et al. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development. 2000. Gastroenterology. Vol. 119 (5), p. 1276-85.

【非特許文献04】 Balint, G., et al. The effect of D Penicillamine in different experimental gastric ulcer models in the rat. 1985. Acta Medica Hungarica. Vol. 42 (3-4), pp. 175-8

50

【非特許文献05】Bhatia, et al. Treatment with H₂S-releasing derivative of diclofenac reduces inflammation in carrageenan-induced hindpaw oedema. 2005. Inflammation Research, Suppl. 2, World Congress on Inflammation.

【非特許文献06】Bucci, M., et al. Diabetic mouse angiopathy is linked to progressive sympathetic receptor deletion coupled to an enhanced caveolin-1 expression. 2004. Arterioscler Thromb Vasc Biol. Vol. 24, pp. 721-6.

10

【非特許文献07】Carceller, E. et al. Novel azo derivatives as prodrugs of 5-aminosalicylic acid and amino derivatives with potent platelet activating factor antagonist activity. 2001. J Med Chem. Vol. 44 (18), pp. 3001-13.

【非特許文献08】Carmichael, J., et al. Evaluation of a tetrazolium-based semiautomated colorimetric assay: assessment of chemosensitivity testing. 1987. Cancer Res. Vol. 47, pp. 936-42.

20

【非特許文献09】Christen, M-O. Anethole dithiolethione: biochemical considerations. 1995. Methods in Enzymology. Vol. 252, pp. 316-23.

【非特許文献10】Distrutti, E. et al. Evidence that hydrogen sulfide exerts antinociceptive effects in the gastrointestinal tract by activating KATP channels. 2005. J Pharmacol Exp Ther. Vol. 316 (1), pp. 325-35.

30

【非特許文献11】Distrutti, E., et al. 5-Amino-2hydroxybenzoic Acid 4-(5-thioxo-5H-[1, 2]dithiol(3yl)-phenyl ester (ATB-429), a hydrogen sulfide-releasing derivative of mesalamine, exerts antinociceptive effects in a model of postinflammatory hypersensitivity. 2006. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. Vol. 319 (1) pp. 447-58.

40

【非特許文献12】Dzierzewicz, Z., et al. Susceptibility of desulfovibrio desulfuricans intestinal strains to sulfasalazine and its biotransformation products. 2004. Med Sci Monit. Vol. 10 (6), pp. BR185-90.

【非特許文献13】Edmond, L., et al. The effect of 5-aminosalicylic acid-containing drugs on sulfide production by sulfate-reducing bacteria and amino acid-fermenting bacteria

50

ria. 2003. Inflammatory Bowel Diseases. Vol. 9 (1), pp. 10-7.

【非特許文献14】Elliot, S., et al. A nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drug accelerates gastric ulcer healing in rats. 1995. Gastroenterology. Vol. 109, pp. 524-30.

【非特許文献15】Fujii, K., et al. Hydrogen sulfide as an endogenous modulator of biliary bicarbonate excretion in the rat liver. 2005. Antioxid Redox Signal. Vol. 7, pp. 788-94.

10

【非特許文献16】Fiorucci, S., et al. Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti-inflammatory nonsteroidal drugs. 2005. Gastroenterology. Vol. 129 (4), pp. 1210-24.

【非特許文献17】Fiorucci, S., et al. The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver. 2006. Gastroenterology. Vol. 131 (1), pp. 259-71.

20

【非特許文献18】Fiorucci, S., et al. Enhanced activity of hydrogen sulphide-releasing derivative of mesalamine (ATB-429) in a mouse model of colitis. 2007. British Journal of Pharmacology. Vol. 150, pp. 996-1002.

【非特許文献19】Galankis, et al. Synthesis and pharmacological evaluation of amide conjugates of NSAIDs with L-cysteine ethyl ester, combining potent anti-inflammatory and antioxidant properties with significantly reduced gastrointestinal toxicity. 2004. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. Vol. 14, pp. 3639-43.

30

【非特許文献20】Grosser, T., et al. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. 2006. J Clin Invest. Vol. 116, pp. 4-15.

【非特許文献21】Gyires, K., Some of the factors that may mediate or modify the gastrointestinal mucosal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. 1994. Agents and Actions. Vol. 41 (1-2), pp. 73-9.

40

【非特許文献22】Kartasasmitta, R., et al. NO-donors (VII (1)): Synthesis and cyclooxygenase inhibitory properties of N- and S-nitrooxypivaloyl-cysteine derivatives of naproxen: A novel type of NO-NSAID. 2002. Archiv der Pharmazie. Vol. 335 (8), pp. 363-366.

50

【非特許文献23】Khan, S., et al. Rapid estimation of sulfide in rumen and blood with a sulfide-specific ion electrode. 1980. *Microchem J.* Vol. 25, pp. 388-95.

【非特許文献24】Kourounakis, P., et al. Reduction of gastrointestinal toxicity of NSAIDs via molecular modifications leading to antioxidant anti-inflammatory drugs. 2000. *Toxicology.* Vol. 144 (1-3), pp. 205-10.

【非特許文献25】Isenberg, J., et al. Modulation of angiogenesis by dithiolethione-modified NSAIDs and valproic acid. 2007. *British Journal of Pharmacology.* Vol. 151, pp. 142-51.

10

【非特許文献26】Li, L., et al. Anti-inflammatory and gastrointestinal effects of a novel diclofenac derivative. 2007. *Free Radical Biology & Medicine.* Vol. 42 (5), pp. 706-19.

【非特許文献27】Ling, et al. Anti inflammatory activity of S-diclofenac, a novel H₂S-releasing diclofenac derivative. 2006. *The 15th World Congress of Pharmacology.* pp. 270.

20

【非特許文献28】Ness, T. J. and Gebhart, G. F. Visceral pain: a review of experimental studies. 1990. *Pain.* Vol. 41 (2), p. 167-234.

【非特許文献29】Neurath, M., et al. Local administration of antisense phosphorothioate oligonucleotides to the p65 subunit of NF- κ B abrogates established experimental colitis in mice. 1996. *Nature Med.* Vol. 2, pp. 998-1004.

30

【非特許文献30】Pellieciari, R., et al. Brush-border-enzyme-mediated intestine-specific drug delivery. Amino acid prodrugs of 5-aminosalicylic acid. 1993. *Journal of Medicinal Chemistry.* Vol. 36, pp. 4201-7.

【非特許文献31】Ribeiro, M., et al. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: A new model for arterial hypertension. 1992. *Hypertension.* Vol. 20, pp. 298-303.

40

【非特許文献32】Santucci, L., et al. Galectin-1 suppresses experimental colitis in mice. 2003. *Gastroenterology.* Vol. 124, pp. 1381-94.

【非特許文献33】Schicho, R., et al. Hydrogen sulfide is a novel prosecretory neuromodulator in the guinea-pig and human colon. 2006. *Gastroenterology.* Vol. 131, pp. 1542-52.

【非特許文献34】Sidhu, R., et al. L-cysteine and sodium hydrosulfide inhibit spontaneous contractibility in isolated pregnant r

50

at uterine strips in vivo. 2001. Pharmacology & Toxicology. Vol. 88, pp. 198–203.

【非特許文献35】Stadler, P., et al. Diclofenac delays healing of gastroduodenal mucosal lesions. Double-blind, placebo-controlled endoscopic study in healthy volunteers. 1991. Digestive Diseases and Sciences. Vol. 36, pp. 594–600.

【非特許文献36】Szabo, S., et al. Sulfhydryl drugs a new type of gastric cytoprotective agent. 1981. Gastroenterology. Vol. 80 (5), p. 1298.

10

【非特許文献37】Szabo, S., et al. Protection against aspirin-induced hemorrhagic erosions and mucosal vascular injury by co-administration of sulfhydryl drugs. 1985. Gastroenterology. Vol. 88 (5), p. 1604.

【非特許文献38】Teague, B., et al. The smooth muscle relaxant effect of hydrogen sulfide in vitro: evidence for a physiological role to control intestinal contractility. 2002. Br J Pharmacol. Vol. 137, pp. 139–45.

20

【非特許文献39】Ubuka, T. Assay methods and biological roles of labile sulfur in animal tissues. 2002. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. Vol. 781, pp. 227–49.

【非特許文献40】Ueshima, K., et al. Effects of sulfhydryl-related compounds on indomethacin-induced gastric lesions in rats role of endogenous sulfhydryls in the pathogenesis. 1992. Japanese Journal of Pharmacology. Vol. 58 (2), pp. 157–65.

30

【非特許文献41】Van Boi, et al. 2000. Chemical Abstracts. Vol. 132:293322.

【非特許文献42】Wallace, J., et al. Role of endothelial adhesion molecules in NSAID-induced gastric mucosal injury. 1993. Am J Physiol. Vol. 265, pp. 993–8.

【非特許文献43】Wallace, J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. 1997. Gastroenterology. Vol. 112, pp. 1000–16.

40

【非特許文献44】Wallace, J., et al. Cyclooxygenase 1 contributes to inflammatory responses in rats and mice: implications for gastrointestinal toxicity. 1998. Gastroenterology. Vol. 115, pp. 101–9.

【非特許文献45】Wallace, J., et al. Enhanced anti-inflammatory effects of a nitric-oxide releasing derivative of mesalamine in rat

50

s. 1999. Gastroenterology. Vol. 117, pp. 557-66.

【非特許文献46】Wallace, J., et al. Limited anti-inflammatory efficacy of cyclo-oxygenase-2 inhibition in carrageenan-airpouch inflammation. 1999. Br J Pharmacol. Vol. 126, pp. 1200-4.

【非特許文献47】Wallace, J., et al. Gastrointestinal safety and anti-inflammatory effects of a hydrogen sulfide-releasing diclofenac derivative in the rat. 2007. Gastroenterology. Vol. 132, pp. 261-71.

10

【非特許文献48】Wang, R. Two's company, three's a crowd: can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter? 2002. FASEB J. Vol. 16, pp. 1792-8.

【非特許文献49】Whelton, A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. 1999. Am J Med. Vol. 105 (5B), pp. 13S-24S.

20

【非特許文献50】Zanardo, R., et al. Hydrogen sulphide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. 2006. FASEB J. Vol. 20, pp. 2118-20.

【非特許文献51】Zhao, W., et al. The vasorelaxant effect of H₂S as a novel endogenous gaseous KATP channel opener. 2001. EMBO Journal. Vol. 20 (21), pp. 6008-16.

【非特許文献52】Zhao, W., et al. H₂S-induced vasorelaxation and underlying cellular and molecular mechanisms. 2002. Am J Physiol Heart Circ Physiol. Vol. 283, pp. H474-80.

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の一態様において、NSAIDと共有結合するか或いはNSAIDと共に塩を形成するH₂S放出部分を含むNSAID誘導体が提供される。驚くべきことに、本発明の化合物のは、ラットのカラギーナン誘発性足浮腫モデルにおいて、NSAID単独、H₂S放出成分単独、またはNSAIDとH₂S放出成分を別々だが併用して投与した場合と比較して、高い抗炎症作用を示した。さらに、本発明のNSAID誘導体により、血漿H₂S濃度は一時的にわずかに上昇する。理論に束縛されるものではないが、血漿H₂S濃度の一時的な上昇は、それが生理学的範囲内であっても抗炎症作用亢進の一因となる可能性がある。

40

【0009】

また驚くべきことに、本発明の化合物によるシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 活性および／またはシクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) 活性に対する抑制能は、それぞれに対応する非誘導体化NSAIDよりも高い可能性がある。そのようなCOX-2および／またはCOX-1の高い抑制能も、観察された抗炎症作用亢進の一因である可能性がある。さらに、COX-1阻害亢進を有する本発明の化合物は血小板における有意な

50

トロンボキサン B₂ 産生抑制を示しており、これが低い心臓血管毒性に寄与している可能性がある。

【0010】

また、本発明の化合物はそれぞれに対応する非誘導体対応物に比べて副作用が少ない。例えば、化合物の中には、胃プロスタグランジン合成の抑制が顕著であるにもかかわらず胃損傷の誘発はNSAID単独に比べて意外にも有意に少ないものがあった。これらのH₂S放出NSAID誘導体において胃の安全性が認められる一方、NSAIDおよびH₂S放出成分をラットに別々に併用投与した場合には認められない。理論に束縛されるものではないが、本発明の化合物は血管内皮への白血球粘着を低下させることが示されており、これが同化合物の胃安全性に寄与している可能性がある。また、血管内皮への白血球粘着の低下により、NSAIDsの長期使用で頻繁に見られる心臓血管系副作用が軽減される可能性がある。

10

【0011】

さらに、本発明の化合物を高血圧ラットに投与した場合、従来のNSAIDsを投与した場合に比べ、誘発された収縮期血圧の上昇は意外にも有意に小幅であった。血圧上昇傾向が少ないことから、NSAIDsの長期使用に頻繁に見られる心臓血管系副作用が軽減される可能性がある。

【0012】

本発明に従って、以下の一般式を有する化合物が提供され、

A-Y-X (化学式 I)

20

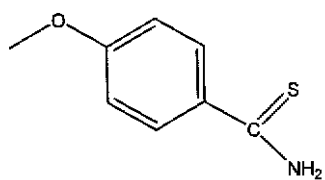
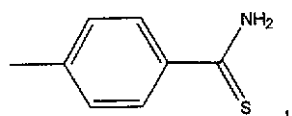
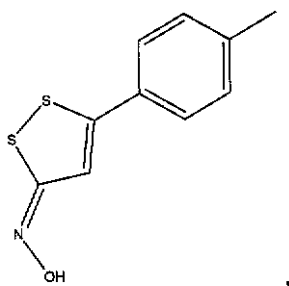
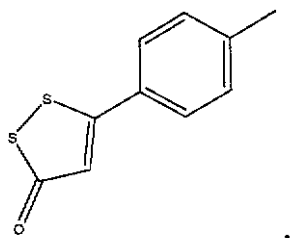
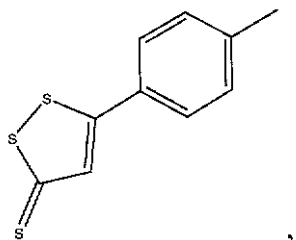
式中、AはNSAID遊離基であり、Yは-C(O)O-、-C(O)NH-、-C(O)OC(O)-、-C(O)NHCH₂C(O)-、またはゼロから成る群から選択されるものであり、Xは、単独で或いはNSAIDと結合した場合に硫化水素放出可能な部分（以下H₂S放出部分と称する）である化合物、またはその薬学的に許容されるその塩であり、Yがゼロの場合、前記NSAID誘導体はAおよびXの塩である可能性がある。

【0013】

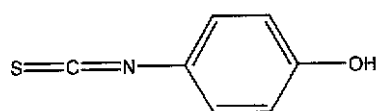
好ましい実施形態において、化学式 I の X は以下から成る群から選択されるものである。

【0014】

【化 1】



および



【0015】

しかしながら、単独或いはNSAIDと結合した場合のいずれにおいても、 H_2S を放出することが可能な非毒性有効部分はいずれも、本発明に使用可能であるということは理

10

20

30

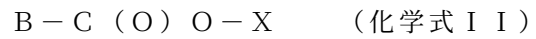
40

50

解されることである。

【0016】

一実施形態において、本発明の化合物は以下の一般式を有するものであり、



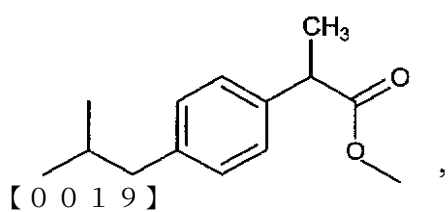
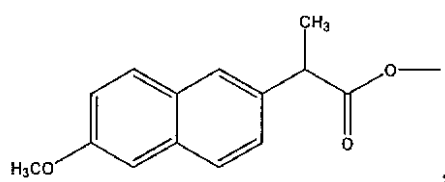
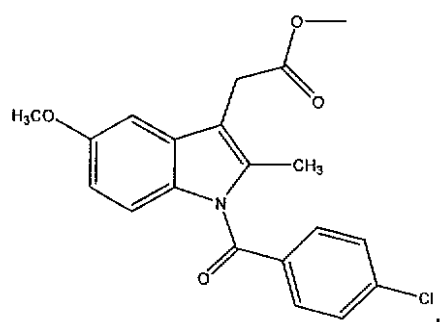
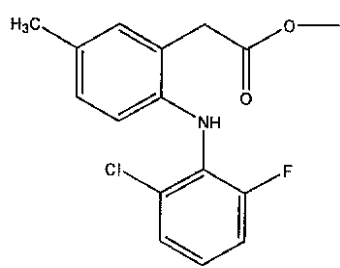
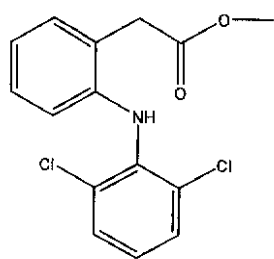
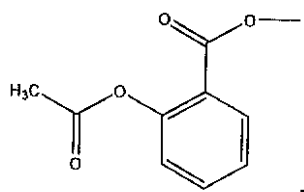
式中、 $B-C(O)O-$ は遊離型のカルボキシル基を有するNSAIDまたはカルボキシ置換NSAIDから誘導されるものであり、Xは H_2S 放出部分である化合物、またはその薬学的に許容できる塩である。

【0017】

一実施形態において、化学式 I I の $B-C(O)O-$ は以下から成る群から選択されるものであり、

【0018】

【化 2 - 1】



【 0 0 1 9】

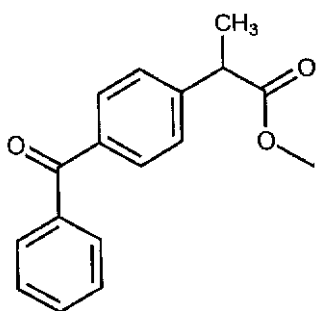
10

20

30

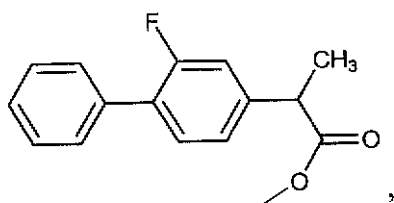
40

【化 2 - 2】



, および

10



,

20

【0020】

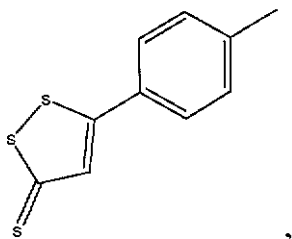
さらに、Xは硫化水素（ H_2S ）放出部分である。

【0021】

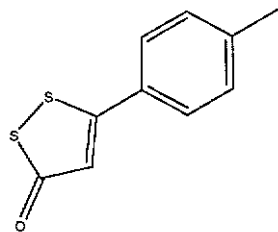
一実施形態において、化学式 I I の X は以下から成る群から選択されるものである。

【0022】

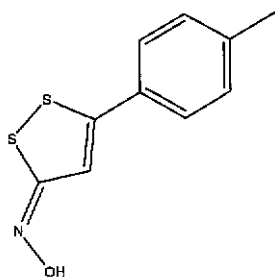
【化 3】



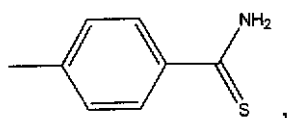
,



,

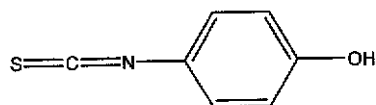


,



,

および



.

【0023】

しかしながら、単独或いはNSAIDと結合した場合のいずれにおいても、 H_2S を放出することが可能な非毒性有効成分はいずれも本発明に使用可能であることは理解されることである。

【0024】

本発明の化合物に組み込まれることが考慮されるNSAIDsは、アセチルサリチル酸

10

20

30

40

50

(ASA)、ジクロフェナク、ナプロキセン、インドメタシン、フルルビプロフェン、スリンダク、イブプロフェン、アセクロフェナク、アセメタシン、ベノキサプロフェン、ベンゾフェナク、ブロムフェナク、ブクロキシ酸、ブチブフェン、カルプロフェン、セレコキシブ、シクロプロフェン、シンメタシン、クリダナク、クロピラック、ジフルシナル、エトドラック、エトリコキシブ、フェンブフェン、フェンクロフェナク、フェンクロラク、フェノプロフェン、フェンチアザク、フルノキサプロフェン、フラプロフェン、フロブフェン、フラフェナク、イブフェナク、インドプロフェン、イソキセパク、ケトプロフェン、ケトロラック、ロキソプロフェン、ロナゾラク、ルミラコキシブ、メチアジニク、メフェナム酸、メクロフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ピロミド酸、サルサレート、ミロプロフェン、オキサプロジン、オキセピナク、パラコキシブ、フェニルブタゾン、ピルプロフェン、ピロキシカム、ピロゾラク、プロチジン酸、ロフェコキシブ、サリチル酸ナトリウム、スプロフェン、チアプロフェン酸、トルメチン、バルデコキシブ、ゾメピラク、などである。

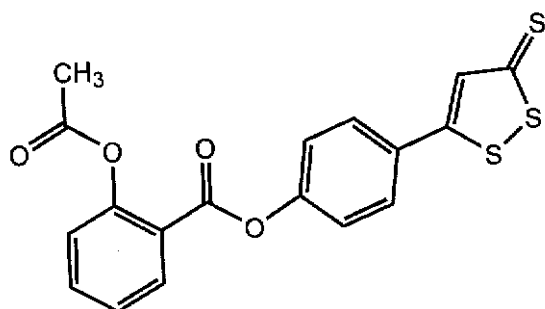
10

【0025】

望ましい化合物は以下の化学式を有するものである。

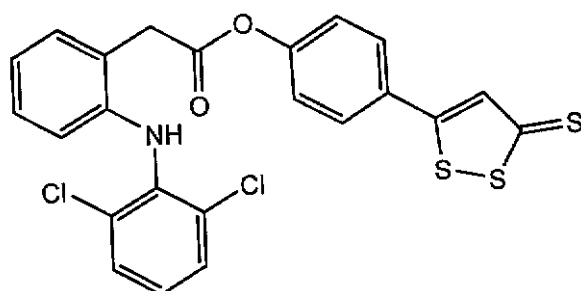
【0026】

【化 4 - 1】



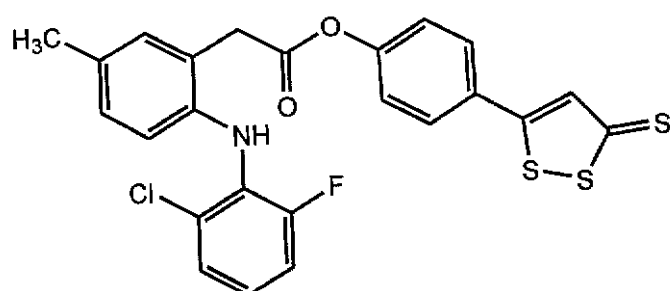
4-(5-チオキソ-5H-1,2-ジチオール-3-イル)フェニル 2-アセトキシ安息香酸 (I),

10



4-(5-チオキソ-5H-1,2-ジチオール-3-イル)フェニル 2-(2-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)フェニル)アセテート (II),

20

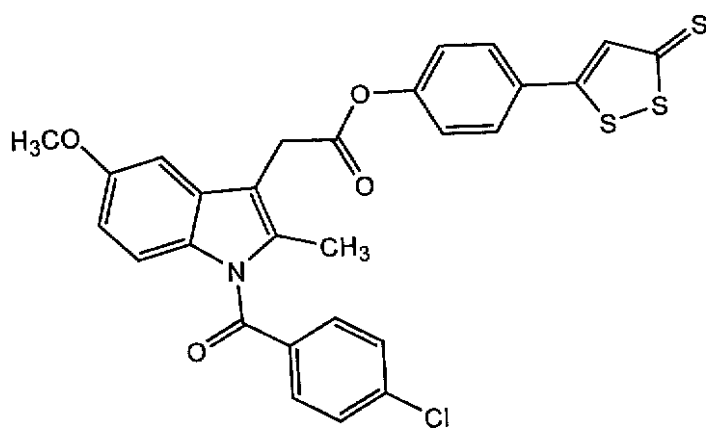


4-(5-チオキソ-5H-1,2-ジチオール-3-イル)フェニル 2-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルフェニル)アセテート (III),

30

【 0 0 2 7】

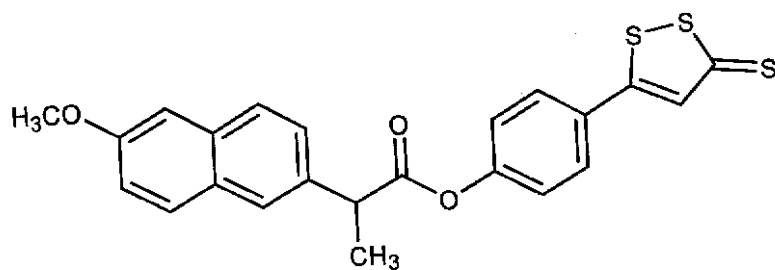
【化 4 - 2】



10

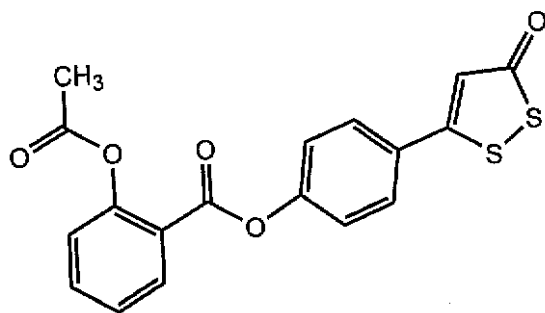
[1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル]-酢酸
4-(5-チオキソ-5H-[1,2]ジチオール-3-イル)-フェニルエステル (IV),

20



2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-プロピオン酸 4-(5-チオキソ
-5H-[1,2]ジチオール-3-イル)-フェニルエステル (V),

30

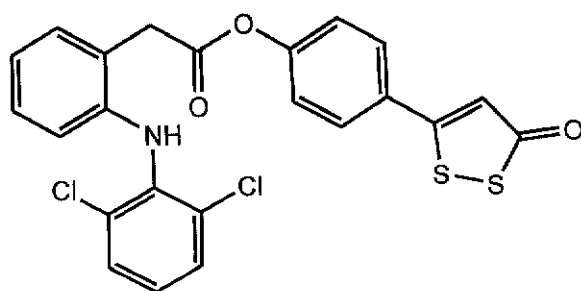


40

2-アセトキシ-安息香酸 4-(5-チオキソ-5H-
[1,2]ジチオール-3-イル)-フェニルエステル (VI),

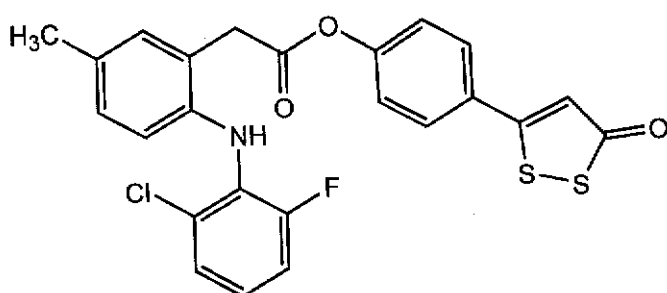
【 0 0 2 8 】

【化 4 - 3】



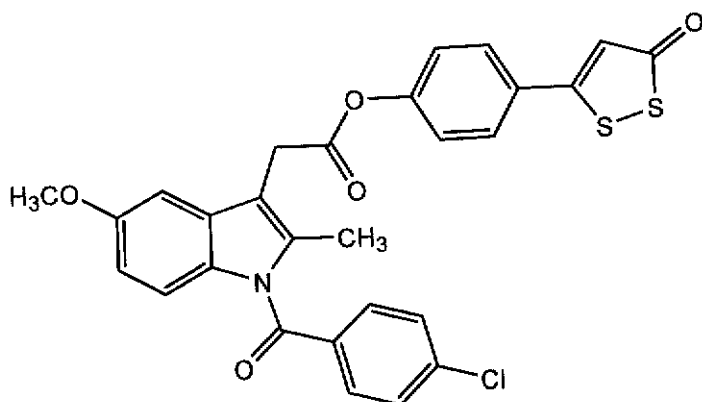
10

[2-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-フェニル]-酢酸 4-(5-オキソ-5H-[1,2]ジチオール-フェニルエステル (VII),



20

[2-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルフェニル]-酢酸 4-(5-オキソ-5H-[1,2]ジチオール-3-イル)-フェニルエステル (VIII),



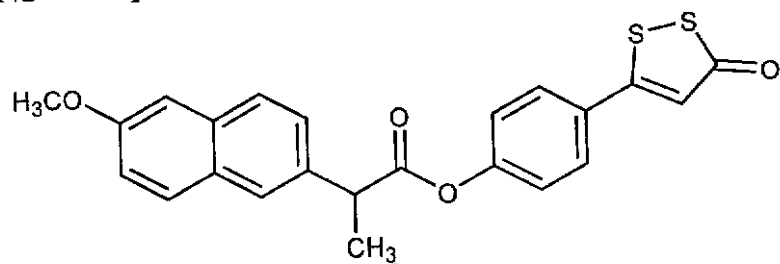
30

[1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル]-酢酸 4-(5-オキソ-5H-[1,2]ジチオール-3-イル)-フェニルエステル (IX),

40

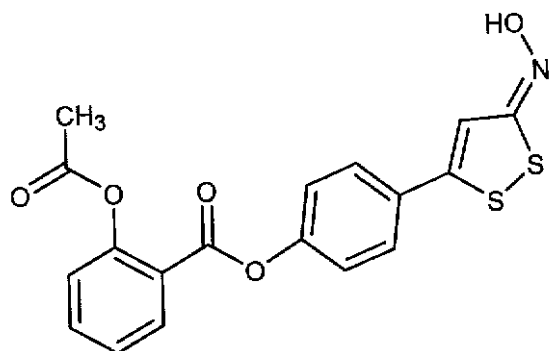
【 0 0 2 9】

【化 4 - 4】



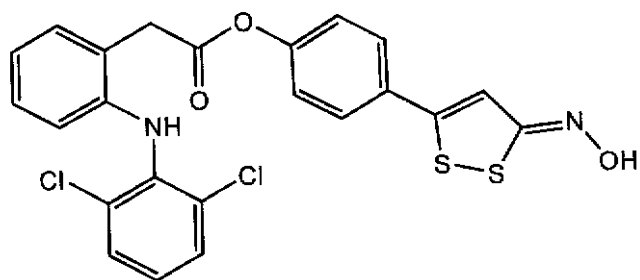
2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-プロピオン酸 4-(5-オキソ
-5H-[1,2]ジチオール-3-イル)-フェニルエステル (X),

10



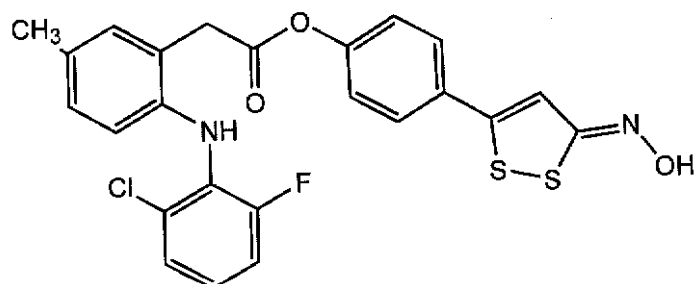
2-アセトキシ安息香酸 4-(5-ヒドロキシイミノ-5H-
[1,2]ジチオール-3-イル)-フェニルエステル (XI),

20



[2-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-フェニル]-酢酸 4-(5-ヒドロ
キシイミノ-5H-[1,2]ジチオール-3-イル)-フェニルエステル (XII),

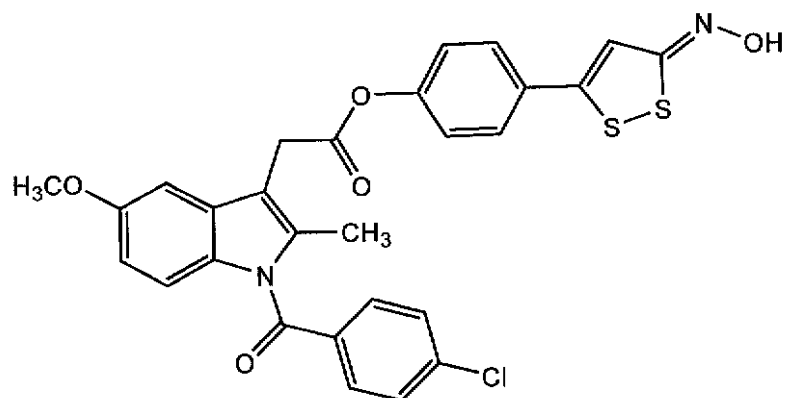
30



[2-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルフェニル]-酢酸 4-
(5-ヒドロキシイミノ-5H-[1,2]ジチオール-3-イル)-フェニルエステル (XIII),
【 0 0 3 0 】

40

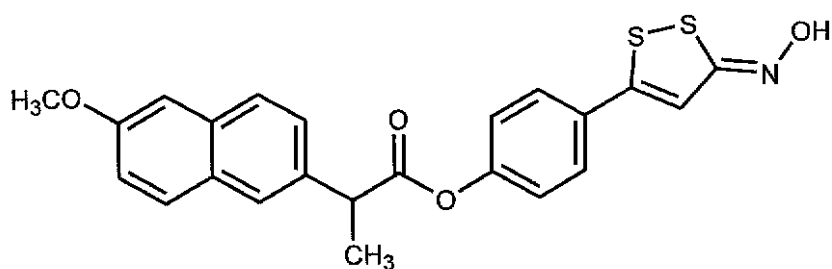
【化 4 - 5】



10

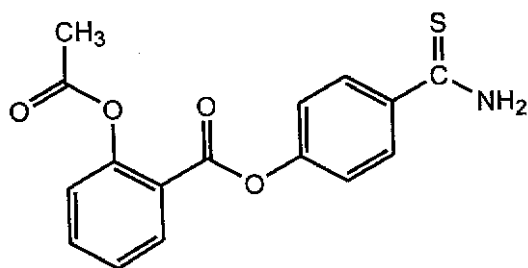
[1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル]-酢酸
4-(5-ヒドロキシイミノ-5H-[1,2]ジチオール-3-イル)-フェニルエステル (XIV),

20



2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-プロピオン酸 4-(5-ヒドロ
キシイミノ-5H-[1,2]ジチオール-3-イル)-フェニルエステル (XV),

30

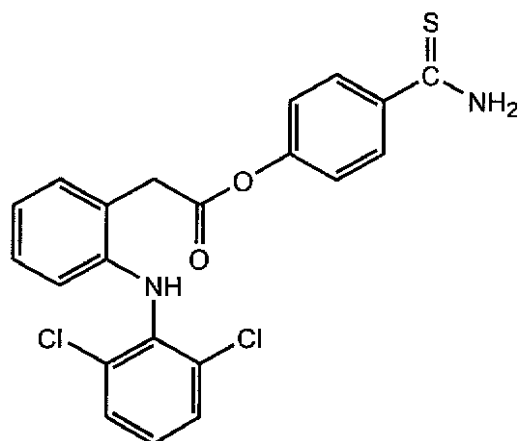


40

2-アセトキシ安息香酸 4-チオカルバモイルフェニルエステル (XVI),

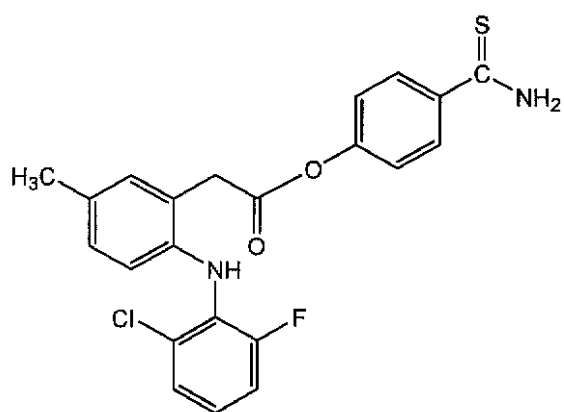
【 0 0 3 1】

【化 4 - 6】



10

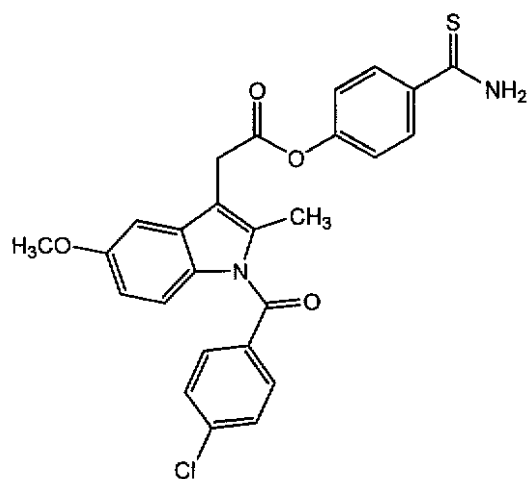
[2-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)フェニル]ー
酢酸 4-チオカルバモイルフェニルエステル (XVII),



20

[2-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-5-メチル
フェニル]ー酢酸 4-チオカルバモイルフェニルエステル (XVIII),

30

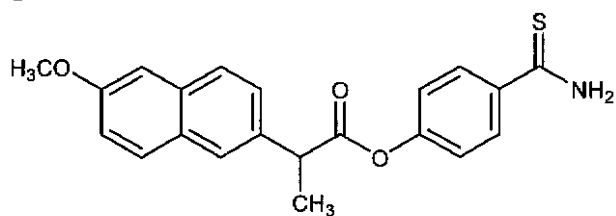


40

[1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール
-3-イル]ー酢酸 4-チオカルバモイルフェニルエステル (XIX),

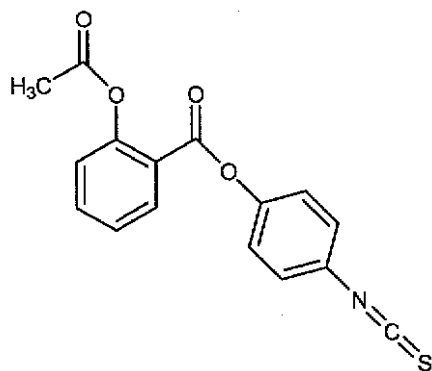
【 0 0 3 2】

【化 4 - 7】



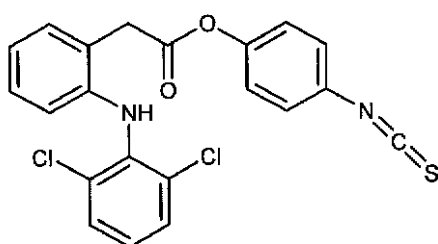
2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-プロピオン酸
4-チオカルバモイルフェニルエステル (XX),

10



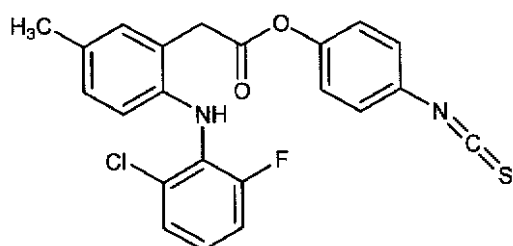
4-イソチオシアナトフェニル 2-アセトキシ安息香酸 (XXI),

20



4-イソチオシアナトフェニル 2-(2-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)フェニル)アセテート (XXII),

30

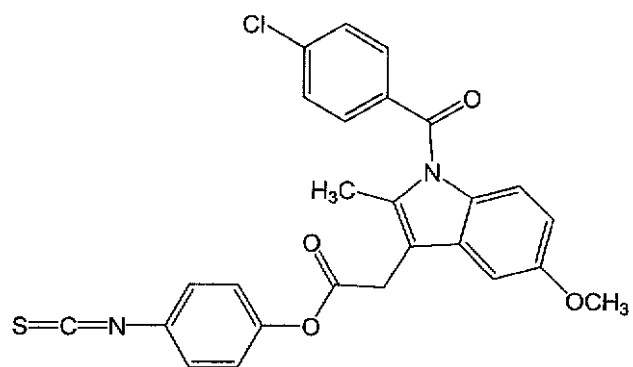


4-イソチオシアナトフェニル 2-(2-(2-クロロ-6-フル
オロフェニルアミノ)-5-メチルフェニル)アセテート (XXIII),

40

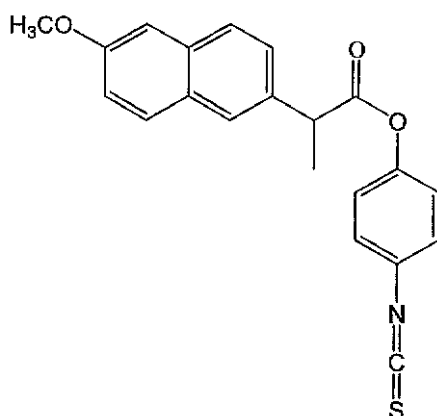
【 0 0 3 3 】

【化 4 - 8】



10

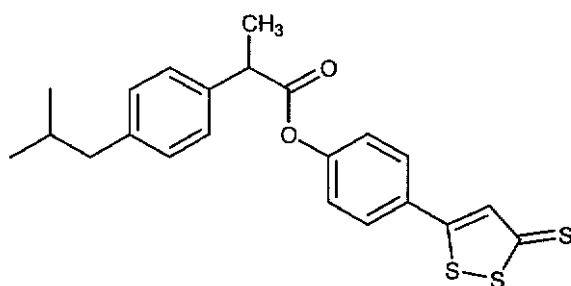
4-(イソチオシアノ)フェニル-2-[1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチルインドール-3-イル]プロパン酸 (XXXIV).



20

4-イソチオシアノフェニル 2-(2-メトキシナフタレン-6-イル)プロパン酸 (XXV)

30

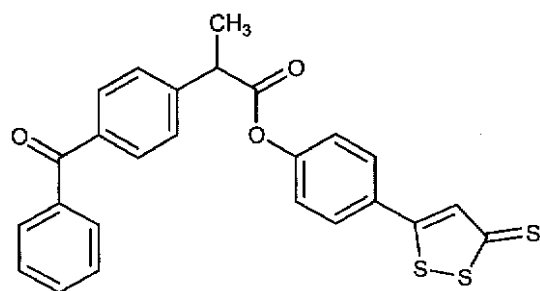


40

4-(5-チオキソ-5H-1,2-ジチオール-3-イル)フェニル 2-(4-イソブチルフェニル)プロパン酸 (XXVI).

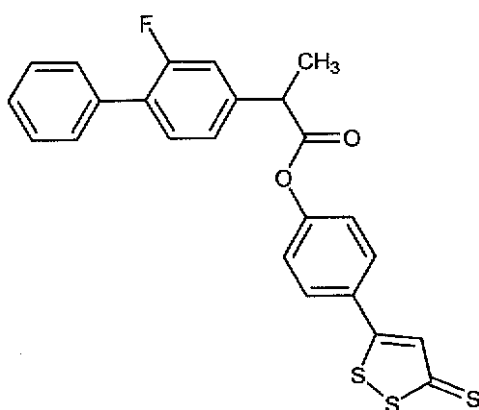
【 0 0 3 4】

【化 4 - 9】



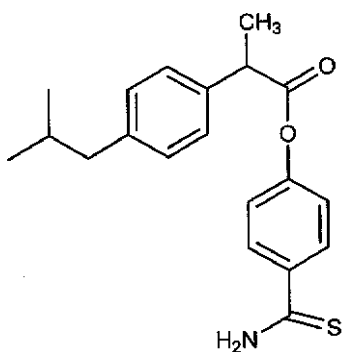
4-(5-チオキソ-5H-1,2-ジチオール-3-イル)フェニル 2-(3-ベンゾイルフェニル)プロパン酸 (XXVII),

10



4-(5-チオキソ-5H-1,2-ジチオール-3-イル)フェニル 2-(2-フルオロ-4-ビフェニル)プロパン酸 (XXVIII),

20



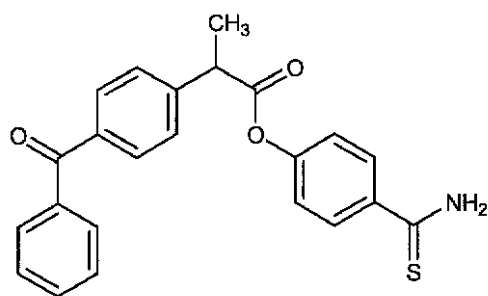
4-チオカルバモイルフェニル 2-(4-イソブチルフェニル)プロパン酸 (XXIX),

30

40

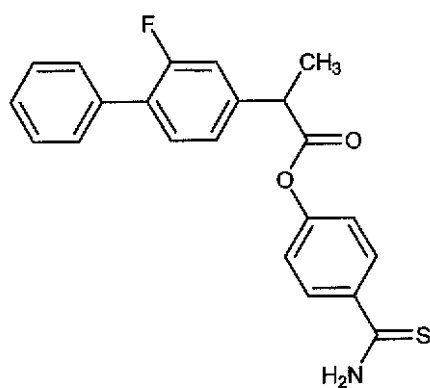
【 0 0 3 5】

【化 4 - 1 0】



10

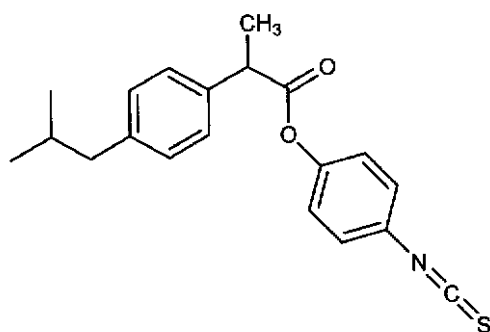
4-チオカルバモイルフェニル 2-(4-オキソフェニル)-フェニルプロパン酸(XXX),



20

4-チオカルバモイルフェニル 2-(2-フルオロ-4-ビフェニル)プロパン酸(XXXI),

30

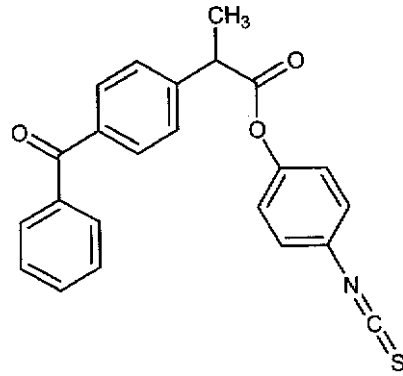


40

4-イソチオシアナトフェニル 2-(4-イソブチルフェニル)プロパン酸(XXXII),

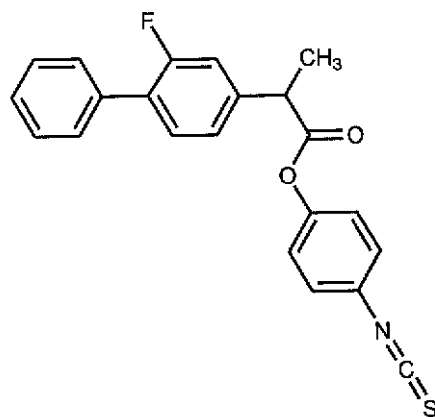
【 0 0 3 6】

【化 4 - 1 1】



10

4-(イソチオシアノ)フェニル 2-(4-オキソフェニル)フェニルプロパン酸(XXXIII), および



20

4-(イソチオチオシアノ)フェニル 2-(2-フルオロ-4-ビフェニル)プロパン酸 (XXXIV)。

30

【0037】

上述の前駆体NSAIDs (A) は従来技術で周知の方法に従って調製される。例えば、この参照により本願明細書に組み込まれるThe Merck Index 第13版 (2001)、メルク社、ニュージャージー州Whitehouse Stationを参照。入手可能な場合は、光学異性体を含む対応する異性体を使用することが可能である。

【0038】

アルカリ金属、アルカリ土類金属、非毒性アミン、及び非毒性アミノ酸との塩など、本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩もまた本発明の一部である。本発明の化合物の望ましい塩はアルギニン塩およびアグマチン塩である。薬学的に許容される酸付加塩もまた含まれる。

40

【0039】

好ましい実施形態においては、本発明のNSAIDsはH₂S放出部分である4-ヒドロキシチオベンズアミド (本願明細書においてTBZと称する) により誘導体化される。TBZ誘導体は5-pp-ヒドロキシフェニル-1, 2-ジチオール-3-チオン (ADT-OH) 誘導体に比較した場合、一貫して全体的に抗炎症作用に優れ、副作用は少なかった。意外にも、前記TBZ誘導体は前記ADT-OH誘導体よりも有意に多くのH₂Sを生成し、そのことが抗炎症作用の亢進と副作用の低下に寄与している可能性がある。

【0040】

さらに、前記TBZ誘導体の方がADT-OH誘導体よりもCOX-1/COX-2阻

50

害能を一貫して保持していた。現に、多くのTBZ誘導体がCOX-1阻害およびCOX-2阻害のいずれかまたは両方を実際に亢進させた。その上、化合物XX（ナプロキセン-TBZ誘導体）は前記ADT-OH同等物である化合物V（ナプロキセン-ADT-OH）よりもトロンボキサンB₂合成阻害において有意に優れ、化合物XIX（インドメタシン-TBZ誘導体）は前記ADT-OH同等物である化合物IV（インドメタシン-ADT-OH誘導体）よりもトロンボキサンB₂合成阻害において有意に優れていた。トロンボキサンB₂阻害の亢進は本誘導体の心臓血管系安全性に寄与している可能性がある。

【0041】

本発明の化合物は以下の2つのスキームで図示したようにに調製可能である。

【0042】

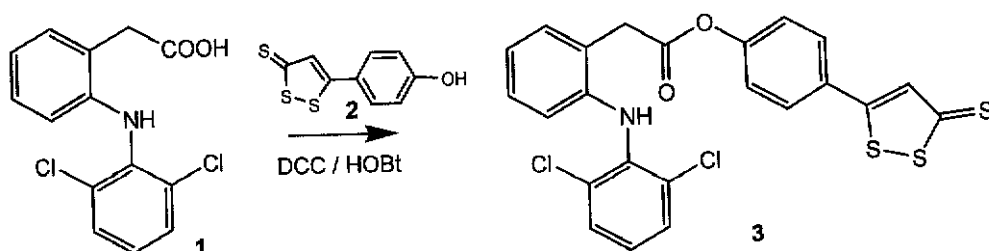
10

スキーム 1

4-(5-チオキソ-5H-1,2-ジチオール-3-イル)フェニル 2-(2-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)フェニル)アセテート(化合物II)の合成を例として用いて以下にスキーム1を示す。

【0043】

【化5】



20

【0044】

例えばジクロフェナク(1)などの遊離型のカルボキシル基を有するNSAID(またはカルボキシ置換NSAID)を最初にジメチルホルムアミドに溶解させて、次にヒドロキシベンゾトリアゾール(hydroxybenzotriazole: HOBt)および1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(1,3-dicyclohexylcarbodiimide: DCC)を加える。4-(5-チオキソ-5H-1,2-ジチオール-3-イル)フェニル 2-(2-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)フェニル)アセテート(3)などの発明化合物を形成するのに適した条件下、前記混合物に5-pp-ヒドロキシフェニル-1,2-ジチオール-3-チオン(ADT-OH)(2)などの硫化水素放出部分を加える。このスキームでは4-ヒドロキシフェニルイソチオシアナート(本願明細書においてHPIと称する)など他の硫化水素放出部分を使用可能であることが理解される。

30

【0045】

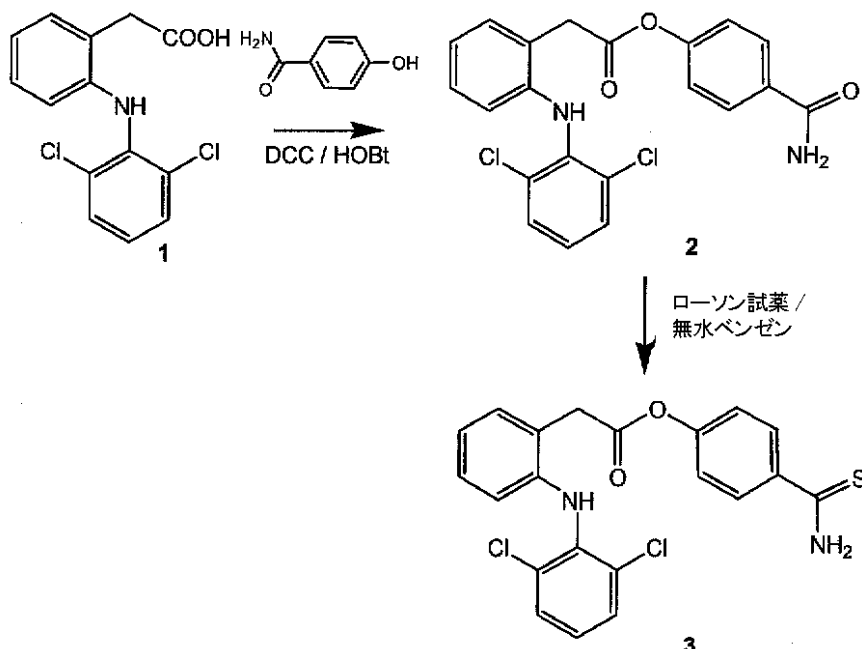
スキーム 2

40

NSAID誘導体[2-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-フェニル]-酢酸 4-チオカルバモイル-フェニルエステル(化合物XVII)の合成を例に用いて以下にスキーム2を示す。このスキームでは、NSAIDに共有結合した硫化水素放出部分にローソン試薬を用いて硫黄基を加える。

【0046】

【化 6】



【0047】

例えばジクロフェナク（1）などの遊離型のカルボキシル基を有するNSAID（またはカルボキシ置換NSAID）を最初にジメチルホルムアミドに溶解させて、次にヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）および1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）を加える。この混合液に、本発明の化合物の前駆体（4-カルバモイルフェニル 2-（2-（2, 6-ジクロロフェニルアミノ）フェニル）アセテート（2）など）、硫黄が不足している前駆体の形成に適した条件下、4-ヒドロキシベンズアミドなどの硫化水素放出前駆体を加える。ローソン試薬など硫黄基を加えることが可能な適切な化合物を加え、本発明の化合物（〔2-（2, 6-ジクロロフェニルアミノ）-フェニル〕-酢酸 4-チオカルバモイルフェニルエステル（3）など）を形成する。

【0048】

さらなる本発明の態様において、本発明の化合物の薬剤組成物および薬学的に許容できる賦形剤または担体、特に消化管の炎症病態の治療に用いられるものが提供される。

【0049】

本発明の化合物は、これらに限定されるものではないが、痛みや頭痛の治療における鎮痛剤として、もしくは発熱の治療に対する解熱剤として、患者の炎症および他の炎症関連疾患の治療に有用である。例えば、本発明の化合物は、これらに限定されるものではないが、関節リウマチ、脊椎関節症、痛風性関節炎、変形性関節症、全身性エリテマトーデス、若年性関節炎を含む関節炎の治療に有用である。このような本発明の化合物は、喘息、気管支炎、月経痙攣、腱炎、滑液包炎、皮膚関連の病態（乾癬、湿疹、熱傷、皮膚炎など）、術後炎症（白内障手術、屈折矯正手術などの眼科手術を含む）の治療において有用である。本発明の化合物は、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎などの胃腸病の治療、および結腸直腸癌などの癌の予防もしくは治療にも有用である。本発明の化合物は、血管障害、片頭痛、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、ホジキン病、強皮症、リウマチ熱、1型糖尿病、神経筋接合部疾患（重症筋無力症など）、白質疾患（多発性硬化症）、サルコイドーシス、ネフローゼ症候群、ベーチェット症候群、多発性筋炎、歯肉炎、腎炎、過敏症、損傷後の腫脹、心筋虚血などの疾患における炎症の治療に有用である。前記化合物は、網膜炎、網膜症、ブドウ膜炎、眼球羞明症などの眼科疾患の治療、および眼組織への急性損傷の治療においても有用である。前記化合物はウイルス感染および嚢胞性線維症に関連するような肺炎症の治療にも有用である。前記化合物はアルツハイマー病を含む皮質認知症など特定の中樞神経系疾患の治療にも有用と

考えられる。本発明の化合物は関節炎の治療などに対し抗炎症薬として有用であり、副作用が顕著に少ないという付加的利益がある。これらの化合物は、アレルギー性鼻炎、呼吸窮迫症候群、内毒素性ショック症候群、アテローム性動脈硬化症、および脳卒中、虚血、外傷による中枢神経系損傷の治療にも有用である。前記化合物は、歯痛、筋肉痛、癌性疼痛など（これらに限定されない）の治療にも有用である。これらの化合物はヒトの治療に有用であるばかりでなく、ウマ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ヒツジ、ブタなどの哺乳類の治療にも有用である。

【0050】

治療される具体的な病態もしくは病状に応じて、当業者が容易に判断可能であるように、本発明の化合物は、適切な治療的有効且つ安全な任意の用量で対象に投与することが可能である。これらの化合物は一日あたり約1～2000mgの範囲内で単回投与もしくは分割投与するのが最も望ましいが、治療対象の体重、病態、および投与経路によって必然的に異なるものである。本発明の化合物の形成するために、具体的に使用されるNSAIDによって用いられる用量が影響されることが理解される。しかしながら、用量レベルは約0.1～100mg/kgであり、より好ましくは約5～90mg/kg、さらにより好ましくは約5～50mg/kgの範囲である。それでもなお、治療対象の体重、病態、および前記薬剤への個々の反応次第で望ましい用量は異なり、さらに選択された剤形の種類、そのような投与を行う期間や間隔にも影響されることが理解される。ある場合においては、前述の範囲の下限より少ない用量レベルで十分である可能性があり、また別の場合にはさらに多用量であってもいかなる有害な副作用を生じることなく使用可能である。ただし、そのような多用量の場合は、最初に少量ずつに分けて投与する必要がある。

【0051】

本発明の化合物は、投与経路によって決定されるいかなる製剤処方であっても投与可能である。これらの薬剤組成物は、相性の良い薬学的に許容可能な賦形剤を用いて従来の方法で調製可能である。そのような組成物の例としては、即時溶液、注射可能調製物、直腸内、点鼻、眼内、腔内用としてカプセル、錠剤、経皮パッチ、トローチ、スプレー、シロップ、粉末、顆粒、ゲル、エリキシル、座剤などがあげられる。好ましい投与経路は経口および経直腸である。

【0052】

経口投与用として、例えば微結晶セルロース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、グリシンなど各種賦形剤に加え、でんぷん（好ましくはコーン、ジャガイモ、またはタピオカ粉）、アルギン酸、特定の複合ケイ酸塩などの各種崩壊剤および、ポリビニルピロリドン、蔗糖、ゼラチン、アカシアなどの造粒結合剤を含有する錠剤を使用することも可能である。さらに錠剤化のためにステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、タルクなどの平滑剤を使用することも可能である。ゼラチンカプセルにおいても同様の種類の固形組成物を充填剤として使用することが可能であり、この場合の好ましい材料としては、高分子量のポリエチレングリコールに加え、ラクトースまたは乳糖が含まれる。経口投与用として水性懸濁液および／またはエリキシル剤が望ましい場合、活性成分に甘味剤または香味剤、着色物質、および必要に応じ乳化剤および／または懸濁化剤に加えて、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、およびそれらの各種組合せを組み合わせることも可能である。

【0053】

即時放出、制御放出、持続放出、遅延放出、または標的遅延放出用として剤形を設計することが可能である。これらの用語の定義当業者に周知である。また、前記剤形の放出特性は、重合体の混合組成、被覆基質組成、多粒子組成、被覆多粒子組成、イオン交換樹脂ベースの組成、浸透圧ベースの組成、または生分解性重合体組成によって影響を受ける可能性がある。理論に束縛されるものではないが、放出は好ましい拡散、分解、浸食、イオン交換、浸透、またはそれらの組合せをによって影響を受けると考えられる。

【0054】

非経口的投与用として、ごま油またはピーナッツ油のいずれか、または含水プロピレングリコールに入った活性化合物の溶液を使用することも可能である。水溶液は必要に応じ適切に中和する必要がある（8より高いpHが望ましい）、必要であれば、液体希釈剤を最初に等張にする。前記水溶液は静脈内注射に適している。無菌状態下におけるこれらの溶液の作成はいずれも当業者に周知の標準的製薬技術により容易に達成される。

【0055】

以下の実施例では、当業者が本発明を実施及び使用出来るようにさらに詳しく説明する。しかし、当然のことながら、これらの実施形態は本発明を図示するのが目的であり、請求項によって定義される本発明の範囲を限定するものとして解釈されるものではない。

【図面の簡単な説明】

10

【0056】

【図1】図1は、賦形剤、ジクロフェナク、および本発明の2つのジクロフェナク誘導体である化合物IIと化合物XVIIを投与したラットにおいて測定した胃損傷スコアを示したものである。

【図2】図2は、賦形剤、ジクロフェナク、化合物II、化合物XVIIを投与したラットにおいて産生された胃プロスタグランジンE₂（PGE₂）の量を示したものである。

【図3】図3は、賦形剤、ナプロキセン、および本発明の2つのナプロキセン誘導体である化合物Vと化合物XXを投与したラットにおいて測定した胃損傷スコアを示したものである。

【図4】図4は、図3のラットの血液におけるトロンボキサンB₂合成量を示したものである。

20

【図5】図5は、賦形剤、ジクロフェナク、化合物IIを投与したラットにおける小腸潰瘍の全長を示したものである。

【図6】図6は、賦形剤、ジクロフェナク、化合物II投与前後のラットにおけるヘマトクリット（%）を示したものである。

【図7】図7は、賦形剤、ジクロフェナク、化合物II、化合物XVIIを投与したラットの皮下囊におけるPGE₂浸出量をラット空気囊アッセイを用いて測定したものである。

【図8】図8は、図7のラットにおける全血トロンボキサンB₂（TXB₂）量を示したものである。

30

【図9】図9は、賦形剤、ジクロフェナク、化合物IIを投与したラットにおける足容積増加抑制を示したものである。

【図10】図10は、賦形剤、ジクロフェナク、化合物XVIIを投与したラットにおける足容積増加抑制を示したものである。

【図11】図11は、賦形剤、ナプロキセン、化合物V、化合物XXを投与したラットの皮下囊におけるPGE₂浸出量をラット空気囊アッセイを用いて測定したものである。

【図12】図12は、インドメタシン、化合物IV、化合物XIXの濃度関数としてのヒト血液（生体外）によるトロンボキサン合成量（ng/mL）を示したものである。

【図13】図13は、賦形剤、ジクロフェナク、化合物XVII、ナプロキセン、化合物XXを毎日1週間投与した後のラットにおける胃潰瘍の表面積（mm²）を示したものである。

40

【図14】図14は、賦形剤、ジクロフェナク、化合物II、ナプロキセン、化合物XXを投与したラットにおける収縮期血圧の上昇（mmHg）を示したものである。

【図15】図15は、ラットに化合物II 50 μM/kgを経口投与した際の血漿硫化水素濃度を示したものである。

【図16】図16は、緩衝液中および肝臓ホモジネート中で培養した際に化合物IIおよび化合物XVIIから生成された硫化水素の量を示したものである。

【発明を実施するための形態】

【0057】

化合物の作成

50

蛍光指示薬を加えたMacherey-Nagelシリカゲル50プレート上で薄層クロマトグラフィを行い、プレートを紫外線(254 nm)で視覚化した。カラムクロマトグラフィにはKieselgel 60を用いた。合成試薬はいずれもAldrich-Sigma Chemical Companyから購入し、無精製で用いた。溶媒は分析用試薬を上回る純度であり、供給されたままの状態で使用した。真空下における溶媒除去にはBuchi R-114 Rotavaporを用いた。構造をプロトン¹H-NMRおよび¹³C-NMRにより分光的に検証した。スペクトルはVarian Mercury Plus 400計器に記録した。化学シフトはMe₄Siを内部基準とした。Applied Biosystem API 2000 質量分析により前記合成産物の質量スペクトルを計測した。Buchi B-540で融点を測定した。最終化合物の純度をRP-HPLCで測定した。カラムをRheodyneモデル7725インジェクタ、Waters 600 HPLC システム、Waters 486調節可能吸光度検出器(215もしくは235 nmに設定)、Water 746チャート式記録計に接続した。合成された化合物の元素分析の結果は満足すべきものであった。分析は元素記号のみによって示され、結果は理論値±0.4%以内である。

10

【実施例1】

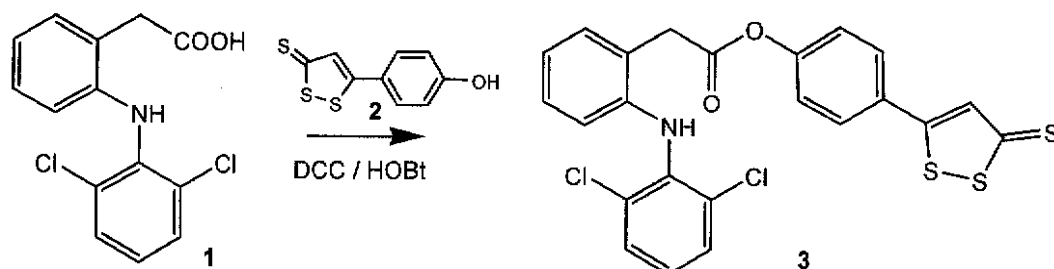
【0058】

[2-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-フェニル]-酢酸 4-(5-チオキソ-5H-[1,2]ジチオール-3-イル)-フェニルエステル(化合物II)の合成

【0059】

20

【化7】



30

【0060】

スキーム 1

5-pp-ヒドロキシフェニル-1,2-ジチオール-3-チオン(2; ADT-OH)の合成

【0061】

【化8】



40

【0062】

アネトール(31 g、0.21 M)および硫黄(48 g、1.40 M)をN,N-ジメチルホルムアミド(250 mL)中で8時間加熱した。溶媒除去後、残留物はトルエン中でほぼ完全に可溶であった。前記トルエン溶液を2 N水酸化ナトリウム水溶液で抽出することにより、オレンジ色の固体沈殿物を得た(8.5 g; m. p. 300 °C以上)。この沈殿物を沸騰水中に溶解し、塩酸を加えた後、オレンジ色の沈殿物として2を得た(6.

50

2 g、収率 13%；m. p. 188~189℃）。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6.86 (d、2H)、7.68 (s、1H)、7.75 (d、2H)、10.51 (s、-OH)；MS (ESI)、 m/z 225 (M^-)。

【0063】

[2-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-フェニル]-酢酸 4-(5-チオキソ-5H-[1,2]ジチオール-3-イル)-フェニルエステル (3) の合成

N,N-ジメチルホルムアミド 50 mL 中に 1 (ジクロフェナク、890 mg、3.0 mmol) を加えた溶液中に、ヒドロキシベンゾトリアゾール (445 mg、3.3 mmol) および DCC (680 mg、3.3 mmol) を加え、0℃で1時間攪拌した。前記反応混合液に 5-p-ヒドロキシフェニル-1,2-ジチオール-3-チオン (2; 687 mg、3 mmol) を加え、0℃で1時間、室温で3時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下で蒸発させ、得られた油性残留物を酢酸エチルに溶解した。有機層を塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。得られた粗生成物 3 をシリカゲル・オープンカラムに加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9/1) で溶出し、そこから [2-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-フェニル]-酢酸 4-(5-チオキソ-5H-[1,2]ジチオール-3-イル)-フェニルエステル (3) を得た (1.1 g、収率 74%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 4.12 (s、2H)、6.21 (d、1H)、6.87 (t、1H)、7.14 (t、1H)、7.19 (d、1H)、7.22 (t、1H)、7.34 (d、2H)、7.54 (d、2H)、7.80 (s、1H)、7.97 (d、2H)；

^{13}C NMR (DMSO- d_6) : δ 37.4、116.1、121.0、122.3、123.5、123.7、127.0、128.7、129.3、129.8、132.0、132.2、136.4、137.7、143.8、154.2、170.3、173.3、213.2。

MS (EI)、 m/e 504 (M^+)；

m. p. : 83~86℃。

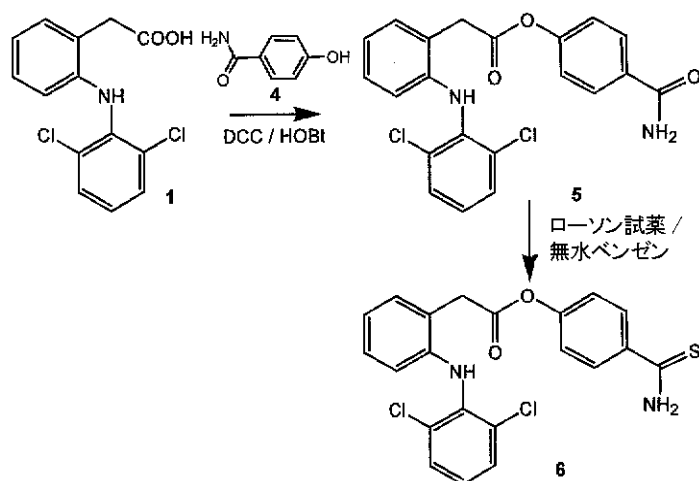
【実施例 2】

【0064】

[2-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)-フェニル]-酢酸 4-チオカルバモイル-フェニルエステル (化合物 XVI I) の合成

【0065】

【化 9】



【0066】

スキーム 2

4-カルバモイルフェニル 2- [2- (2, 6-ジクロロフェニルアミノ) -フェニル] 酢酸 (5) の合成

N, N-ジメチルホルムアミド 50 mL 中に 1 (ジクロフェナク、890 mg、3.0 mmol) を加えた溶液中に、ヒドロキシベンゾトリアゾール (445 mg、3.3 mmol) および DCC (680 mg、3.3 mmol) を加え、0℃で1時間攪拌した。前記反応混合液に 4-ヒドロキシベンズアミド (4,616 mg、4.5 mmol) を加え、0℃で1時間、室温で3時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下に蒸発させ、得られた油性残留物をクロロホルムに溶解した。有機層を塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物 5 をシリカゲル・オープンカラムに加え、CH₂Cl₂/MeOH (9/1) で溶出し、そこから 4-カルバモイルフェニル 2- (2- (2, 6-ジクロロフェニルアミノ) フェニル) アセテート (5) を得た (212 mg、収率 17%)。

【0067】

[2- (2, 6-ジクロロフェニルアミノ) -フェニル] -酢酸 4-チオカルバモイルフェニルエステル (6) の合成

4-カルバモイルフェニル 2- (2- (2, 6-ジクロロフェニルアミノ) フェニル) アセテート (5, 480 mg、11.4 mmol) およびローソン試薬 (460 mg、1.14 mmol) を無水ベンゼン 20 mL に溶解した。反応液を 50℃まで温め、6時間にわたって攪拌した。減圧下に前記溶媒を除去し、粗残留物をシリカゲル・カラム (ジクロロメタン/メチルアルコール 9.5/0.5) で精製し、当該純粋化合物 6 (446 mg、収率 91%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) : δ 4.07 (s, 2H)、6.59 (d, 1H)、6.67 (s, 1H)、6.98 (t, 1H)、7.14 (t, 1H)、7.19 (d, 1H)、7.28 (t, 1H)、7.33 (d, 2H)、7.63 (s, 1H)、7.97 (d, 2H) ;

¹³C NMR (DMSO-d₆) : δ 38.8、118.8、121.8、122.6、123.7、124.4、128.7、129.1、131.2、137.2、137.8、142.9、153.5、170.5、193.2、201.7

MS (EI)、m/e 431 (M⁺) ;

m. p. : 170~172℃。

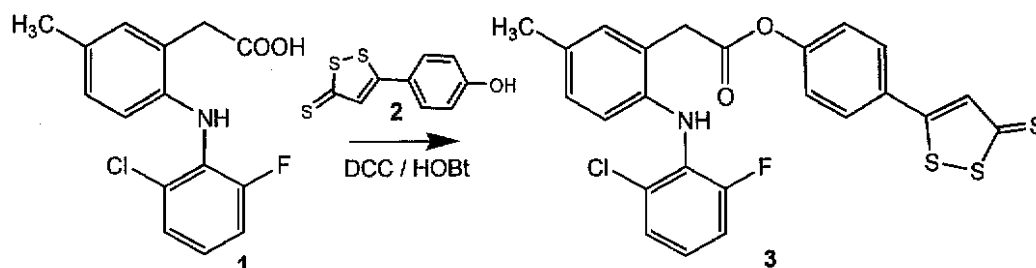
【実施例 3】

【0068】

[2- (2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ) -フェニル] -酢酸 4- (5-チオキソ-5H-[1, 2]ジチオール-3-イル) -フェニルエステル (化合物 IIII) の合成

【0069】

【化10】



【0070】

スキーム 1

10

20

30

40

50

4-(5-チオキソ-5H-1,2-ジチオール-3-イル)フェニル-2-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルフェニル)アセテート(3)の合成

ジメチルホルムアミド40mLに1(ルミラコキシブ、600mg、2.03mmol)を加えた溶液中に、ヒドロキシベンゾトリアゾール(301mg、2.23mmol)およびDCC(459mg、2.23mmol)を加え、0℃で1時間攪拌した。前記反応混合液に5-p-ヒドロキシフェニル-1,2-ジチオール-3-チオン(2;504mg、2.23mmol)を加え、0℃で1時間、室温で3時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下に蒸発させ溶媒を除去した。このようにして得られた油性残留物を酢酸エチルに溶解し、有機層を塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。得られた粗生成物3をシリカゲル・オープンカラムに加え、CH₂Cl₂で溶出し、そこから4-(5-チオキソ-5H-1,2-ジチオール-3-イル)フェニル-2-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルフェニル)アセテート(3)を採取した(299mg、収率37%)。

¹H NMR(DMSO): δ 2.32(s, 3H)、4.02(s, 2H)、6.41(s, 1H)、6.71(d, 1H)、6.93(t, 1H)、6.95(d, 2H)、7.14(d, 1H)、7.19(d, 2H)、7.39(s, 1H)、7.66(d, 2H);

¹³C NMR(DMSO): δ 20.8、38.7、115.2、119.2、122.5、123.2、124.0、126.1、127.2、129.3、130.3、131.7、132.2、133.6、136.4、140.3、153.7、154.4、156.8、170.3、171.6、215.7

MS(EI)、m/e 503(M⁺);

m.p.: 131~133℃。

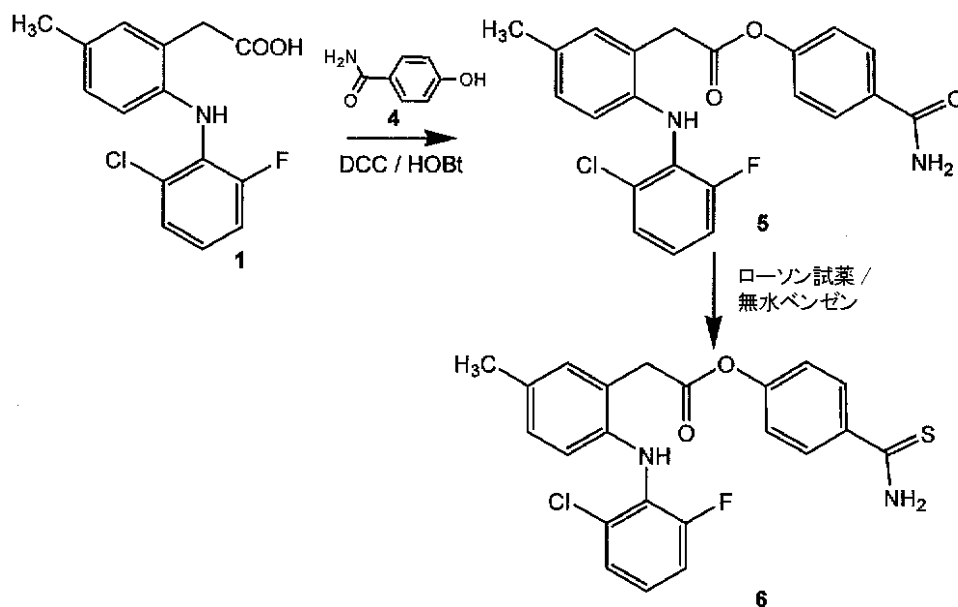
【実施例4】

【0071】

4-チオカルバモイルフェニル-2-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルフェニル)アセテート(化合物XVIIII)の合成

【0072】

【化11】



【0073】

スキーム 2

4-カルバモイルフェニル-2-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルフェニル)アセテート(5)の合成

ジメチルホルムアミド15mLに1(ルミラコキシブ、223mg、0.75mmol)を加えた溶液中に、ヒドロキシベンゾトリアゾール(111mg、0.825mmol)およびDCC(170mg、0.825mmol)を加え、0℃で1時間攪拌した。前記反応混合液に4-ヒドロキシベンズアミド(4、154mg、1.125mmol)を加え、0℃で1時間、室温で3時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下に蒸発させ溶媒を除去した。このようにして得られた油性残留物をクロロホルムに溶解し、有機層を塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。得られた粗生成物5をシリカゲル・オープンカラムに加え、CH₂Cl₂/MeOH(9/1)で溶出し、そこから4-カルバモイルフェニル-2-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルフェニル)アセテート(5)を採取した(111mg、収率35%)。

【0074】

4-チオカルバモイルフェニル-2-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルフェニル)アセテート(6)の合成

4-カルバモイルフェニル-2-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルフェニル)アセテート、5(110mg、0.27mmol)、ローソン試薬(109mg、0.27mmol)を無水ベンゼン15mLに溶解した。反応液を60℃まで温め、3時間にわたって攪拌した。減圧下に前記溶媒を除去し、得られた粗残留物をシリカゲル・カラム(ジクロロメタン/メチルアルコール 9.5/0.5)で精製し、純粋化合物6を得た(59mg、収率51%)。

¹H NMR(CDCl₃): δ 2.32(s, 3H)、4.01(s, 2H)、6.46(s, 1H)、6.70(d, 1H)、6.92(t, 1H)、7.01(d, 2H)、7.11(d, 2H)、7.19(d, 1H)、7.62(s, NH)、7.84(d, 2H);

¹³C NMR(DMSO-d₆): δ 20.8、30.7、115.1、119.2、122.0、122.3、124.1、124.9、126.1、128.2、129.2、132.3、134.8、138.6、140.9、153.7、154.6、156.2、170.4、201.7

MS(EI)、m/e 429(M⁺);

m.p.: 120~122℃。

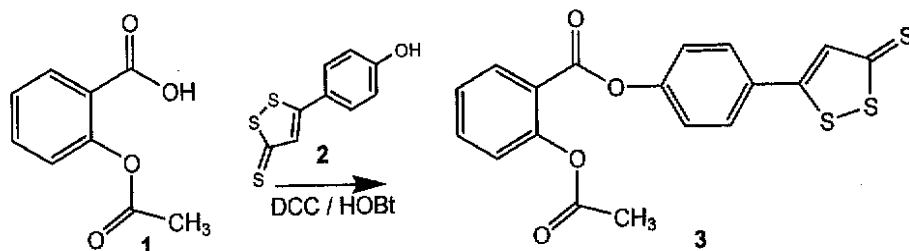
【実施例5】

【0075】

4-(5-チオキソ-5H-1,2-ジチオール-3-イル)フェニル 2-アセトキシ安息香酸(化合物I)の合成

【0076】

【化12】



【0077】

スキーム 1

4-(5-チオキソ-5H-1,2-ジチオール-3-イル)フェニル 2-アセトキシ安息香酸(3)の合成

ジメチルホルムアミド 40 mL に 1 (アセチルサリチル酸、416 mg、2.31 mmol) を加えた溶液中に、ヒドロキシベンゾトリアゾール (343 mg、2.54 mmol) および DCC (523 mg、2.54 mmol) を加え、0℃で1時間攪拌した。前記反応混合液に 5-p-ヒドロキシフェニル-1, 2-ジチオール-3-チオン (2; 574 mg、2.54 mmol) を加え、0℃で1時間、室温で3時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下に蒸発させ溶媒を除去した。このようにして得られた油性残留物を酢酸エチルに溶解し、有機層を塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物 3 をシリカゲル・オープンカラムに加え、エチルエステル/石油エーテル (1/1) で溶出し、そこから 4-(5-チオキソ-5H-1, 2-ジチオール-3-イル)フェニル 2-アセトキシ安息香酸 (3) を得た (354 mg、収率 40%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32 (s, 3H)、7.20 (d, 1H)、7.33 (d, 2H)、7.40 (t, 1H)、7.41 (t, 1H)、7.67 (t, 1H)、7.73 (d, 2H)、8.21 (d, 1H)。

¹³C NMR (DMSO-d₆) : δ 21.2、122.1、123.4、124.4、126.6、128.6、129.7、132.4、135.4、136.4、151.6、153.7、162.6、169.8、171.9、215.7

MS (EI)、m/e 389 (M⁺) ;

m. p. : 120~122℃。

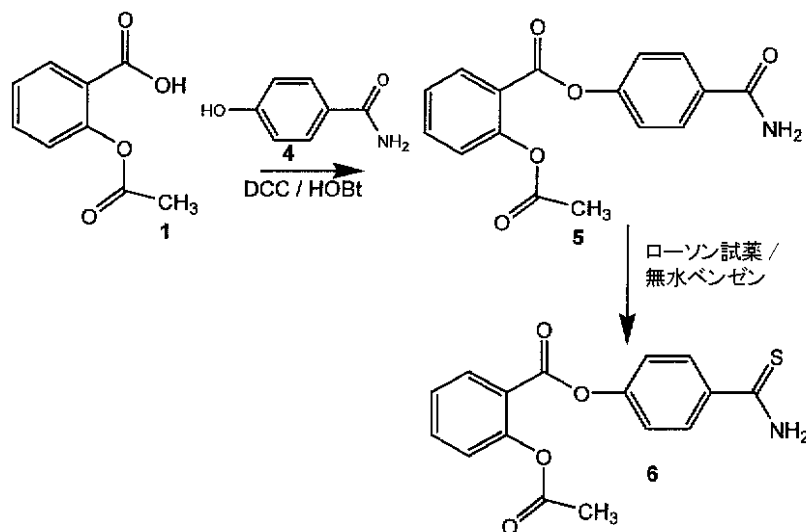
【実施例 6】

【0078】

2-アセトキシ安息香酸 4-チオカルバモイルフェニルエステル (化合物 XVI) の合成

【0079】

【化 13】



【0080】

スキーム 2

4-カルバモイルフェニル 2-アセトキシ安息香酸 (5) の合成

ジメチルホルムアミド 15 mL に 1 (アセチルサリチル酸、500 mg、2.77 mmol) を加えた溶液中に、ヒドロキシベンゾトリアゾール (412 mg、3.05 mmol) および DCC (628 mg、3.05 mmol) を加え、0℃で1時間攪拌した。前記反応混合液に 4-ヒドロキシベンズアミド (4; 418 mg、3.05 mmol) を加え、0℃で1時間、室温で3時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下に蒸発させ溶媒を除去した。このようにして得られた油性残留物をクロロホルムに溶解し、有機層を塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物 5 をシリカゲル・

オープンカラムに加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9/1) で溶出し、そこから4-カルバモイルフェニル 2-アセトキシ安息香酸 (5) を採取した (410 mg、収率47%)。

【0081】

4-チオカルバモイルフェニル-2-(2-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルフェニル)アセテート (6) の合成

4-カルバモイルフェニル 2-アセトキシ安息香酸、5 (410 mg、1.37 mmol)、ローソン試薬 (554 mg、1.37 mmol) を無水ベンゼン 35 mL に溶解した。反応液を60℃まで温め、3時間にわたって攪拌した。減圧下に溶媒を除去し、得られた粗残留物をシリカゲル・カラム (ジクロロメタン/メチルアルコール 9.5:0.5) で精製し、純粋化合物6 470 mgを得た。得られた化合物を2溶媒システムによる分取RP-HPLCで精製した：A:0.1% TFA中に100%アセトニトリル、B:0.1% TFA (35分間に10%Aから60%Aの直線勾配、254 nmでUV検出、流速30 mL/分) に100% H_2O を加えることにより前記純粋化合物6 (324 mg、収率71%) が得られる。

^1H NMR (CDCl_3) : δ 2.30 (s, 3H)、7.17 (d, 1H)、7.21 (d, 2H)、7.40 (t, 1H)、7.66 (t, 1H)、7.94 (d, 2H)、8.2 (d, 1H)。

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 21.2、121.9、122.4、124.3、126.4、128.7、132.4、135.1、137.3、151.5、153.7、162.7、169.8、201.8

MS (EI)、 m/e 316 (M^+) ;

m. p. : 154~156℃

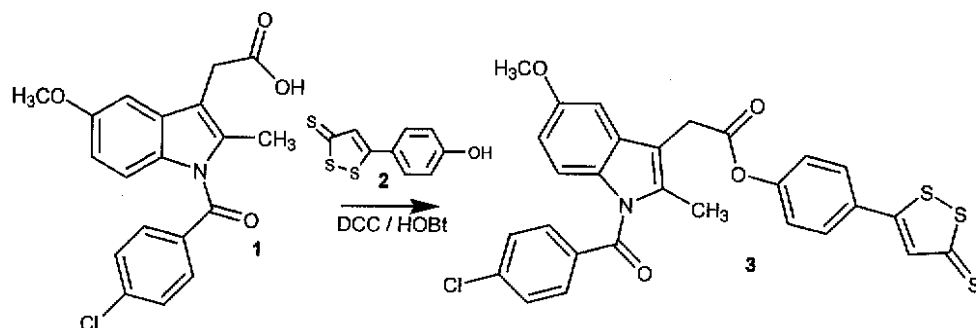
【実施例7】

【0082】

[1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1-H-インドール-3-イル]-酢酸 4-(5-チオキソ-5-H-[1,2]ジチオール-3-イル)-フェニルエステル (化合物IV) の合成

【0083】

【化14】



【0084】

スキーム 1

4-[4-(5-チオキソ-5-H-1,2-ジチオール-3-イル)]フェニル-2-[1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-インドール-3-イル]アセテート (3) の合成

ジメチルホルムアミド 30 mL に1 (インドメタシン、720 mg、2.01 mmol) を加えた溶液中に、ヒドロキシベンゾトリアゾール (301 mg、2.21 mmol) および DCC (456 mg、2.21 mmol) を加え、0℃で1時間攪拌した。前記反応混合液に5-p-ヒドロキシフェニル-1,2-ジチオール-3-チオン (2; 500

mg、2.21 mmol)を加え、0℃で1時間、室温で2時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下に蒸発させ溶媒を除去した。このようにして得られた油性残留物を酢酸エチルに溶解し、有機層を塩水、NaHCO₃ 5%、クエン酸 10%で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。得られた粗生成物をシリカゲル・オープンカラムに加え、ジクロロメタン/メチルアルコール(98/2)で溶出し、そこから4-[4-(5-チオキソ-5H-1,2-ジチオール-3-イル)]フェニル-2-[1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-インドール-3-イル]-アセテート(3)を得た(257 mg、収率23%)。

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.47 (s、3H)、3.84 (s、3H、OCH₃)、3.93 (s、2H)、6.70 (d、1H)、6.88 (d、1H)、7.04 (s、1H)、7.21 (d、2H)、7.37 (s、1H)、7.48 (d、2H)、7.65 (d、2H)、7.67 (d、2H)。

¹³C NMR (DMSO-d₆) : Σ 13.6、30.8、56.0、101.5、111.6、111.9、115.3、122.9、128.4、129.4、129.6、130.6、131.1、131.4、133.9、136.3、136.6、139.7、153.8、156.4、167.5、168.9、170.4、215.7。

MS (EI)、m/e 567 (M⁺) ;

m. p. : 90~92℃。

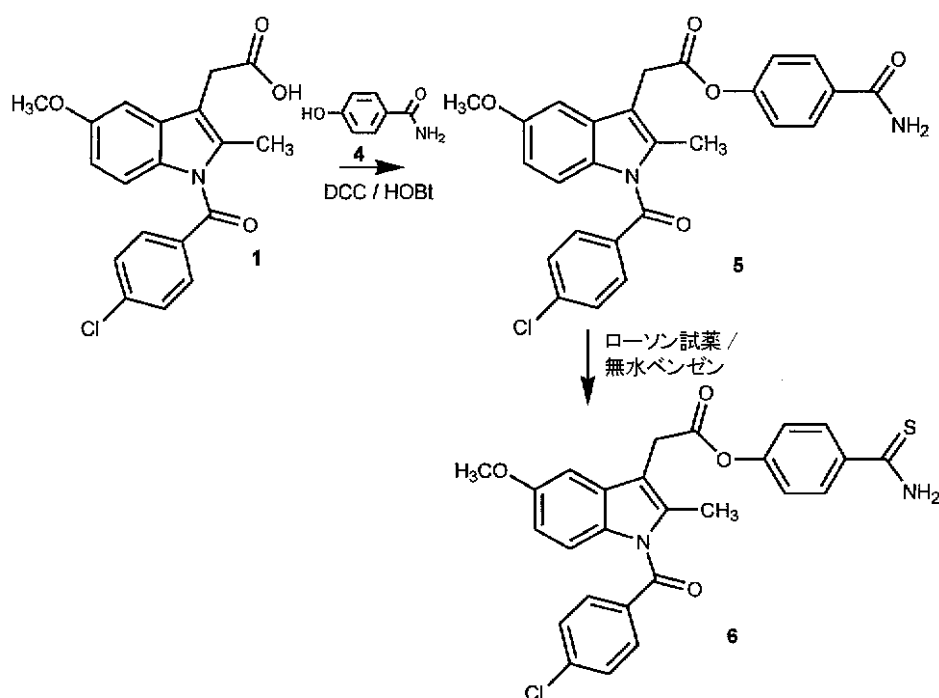
【実施例8】

【0085】

[1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1-H-インドール-3-イル]-酢酸 4-チオカルバモイルフェニルエステル(化合物XIX)の合成

【0086】

【化15】



【0087】

スキーム 2

4-カルバモイルフェニル-2-[1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-インドール-3-イル]-酢酸(5)の合成

ジメチルホルムアミド60 mLに1(インドメタシン、3 g、8.38 mmol)を加えた溶液中に、ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.25 g、9.22 mmol)および

DCC (1.9 g、9.22 mmol) を加え、0℃で1時間攪拌した。前記反応混合液に4-ヒドロキシベンズアミド (4.1.72 g、12.6 mmol) を加え、0℃で1時間、室温で2時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下に蒸発させ溶媒を除去した。このようにして得られた油性残留物を酢酸エチルに溶解し、有機層を塩水、NaHCO₃ 5%、クエン酸 10% で洗浄し、無水MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。得られた粗生成物5をシリカゲル・オープンカラムに加え、CH₂Cl₂/MeOH (9.5/0.5) で溶出し、4-カルバモイルフェニル-2-[1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-インドール-3-イル]-酢酸 (5) を採取した (479 mg、収率12%)。

【0088】

4-チオカルバモイルフェニル-2-[1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-インドール-3-イル]-酢酸 (6) の合成

4-カルバモイルフェニル-2-[1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-インドール-3-イル]-アセテート、5 (340 mg、0.71 mmol)、ローソン試薬 (287 mg、0.71 mmol) を無水ベンゼン15 mLに溶解した。反応液を60℃まで温め、4時間にわたって攪拌した。減圧下に溶媒を除去し、得られた粗残留物をシリカゲル・カラム (ジクロロメタン/メチルアルコール 9.5:0.5) で精製し、粗化合物6 178 mgを得た。得られた化合物を2溶媒システムによる分取RP-HPLCで精製した：A: 0.1% TFA中に100% アセトニトリル、B: 0.1% TFA (30分間に10% Aから80% Aの直線勾配、254 nmでUV検出、流速30 mL/分) 中に100% H₂Oを加えることにより純粋化合物6 (56 mg、収率16%) が得られる。

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.45 (s, 3H)、3.83 (s, 3H, OCH₃)、3.91 (s, 2H)、6.70 (d, 1H)、6.88 (d, 1H)、7.04 (s, 1H)、7.11 (d, 2H)、7.47 (d, 2H)、7.67 (d, 2H)、7.88 (d, 2H)。

¹³C NMR (DMSO-d₆) : δ 13.6、30.8、56.0、101.5、111.9、112.0、115.3、121.7、128.6、129.4、130.8、131.2、131.4、134.0、136.8、137.1、139.7、156.2、157.9、167.6、169.8、201.8

MS (EI)、m/e 493 (M⁺) ;

m. p. : 224~226℃。

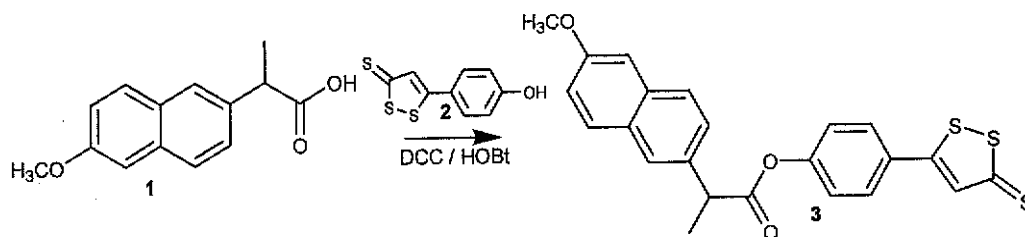
【実施例9】

【0089】

2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-プロピオン酸 4-(5-チオキソ-5H-[1,2]ジチオール-3-イル)-フェニルエステル (化合物V) の合成

【0090】

【化16】



【0091】

スキーム 1

4-(5-チオキソ-5H-[1,2]ジチオール-3-イル)フェニル 2-(2-メ

10

20

30

40

50

トキシナフタレン-6-イル)プロパン酸(3)の合成

ジメチルホルムアミド20mLに1(ナプロキセン、595mg、2.58mmol)を加えた溶液中に、ヒドロキシベンゾトリアゾール(388mg、2.87mmol)およびDCC(593mg、2.87mmol)を加え、0℃で1時間攪拌した。前記反応混合液に5-p-ヒドロキシフェニル-1,2-ジチオール-3-チオン(2;650mg、2.87mmol)を加え、0℃で1時間、室温で2時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下に蒸発させ溶媒を除去した。このようにして得られた油性残留物を酢酸エチルに溶解し、有機層を塩水、NaHCO₃ 5%、クエン酸 10%で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。得られた粗生成物をシリカゲル・オープンカラムに加え、ジクロロメタンで溶出し、そこから4-(5-チオキソ-5H-1,2-ジチオール-3-イル)フェニル-2-(2-メトキシナフタレン-6-イル)プロパン酸(3)を得た(406mg、収率36%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1.59 (d, 3H)、3.86 (s, 3H, OCH₃)、4.24 (dd, 1H)、7.18 (d, 1H)、7.22 (d, 2H)、7.31 (s, 1H)、7.50 (d, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.85 (d, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.87 (d, 1H)、7.91 (d, 2H)

¹³C NMR (DMSO-d₆) : δ 19.1、45.2、55.9、106.5、119.6、123.5、126.6、126.9、128.0、129.2、129.4、129.5、129.6、129.9、134.2、135.6、136.5、154.2、158.1、173.2、216.2

MS (EI)、m/e 439 (M⁺) ;

m. p. : 111~113℃。

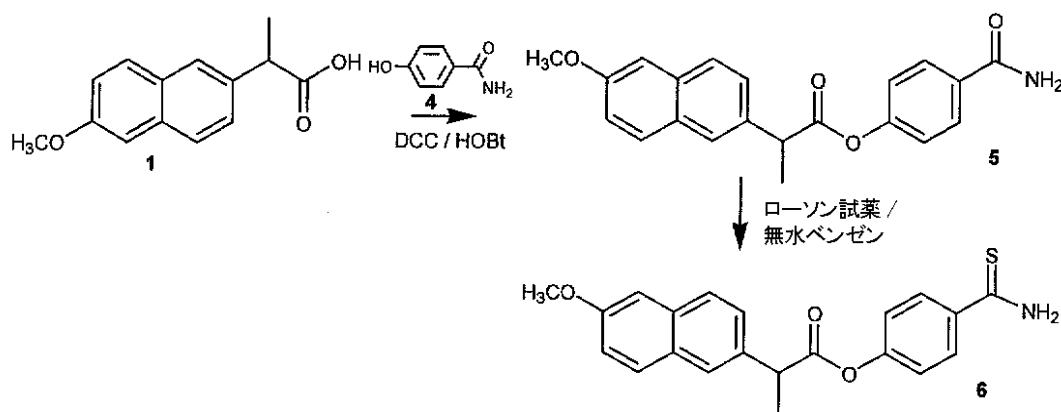
【実施例10】

【0092】

2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-プロピオン酸 4-チオカルバミルフェニルエステル(化合物XX)の合成

【0093】

【化17】



【0094】

スキーム 2

4-カルバモイルフェニル 2-(2-メトキシナフタレン-6-イル)プロパン酸(5)の合成

ジメチルホルムアミド80mLに1(ナプロキセン、4g、17.4mmol)を加えた溶液中に、ヒドロキシベンゾトリアゾール(2.59g、19.14mmol)およびDCC(2.59g、19.14mmol)を加え、0℃で1時間攪拌した。前記反応混合液に4-ヒドロキシベンズアミド(4、3.58g、26.1mmol)を加え、0℃で1時間、室温で2時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下に蒸発させ溶媒を除去した。こ

のようにして得られた油性残留物を酢酸エチルに溶解し、有機層を塩水、 NaHCO_3 5%、クエン酸 10%で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物5をシリカゲル・オープンカラムに加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9.5/0.5)で溶出し、そこから4-カルバモイルフェニル 2-(2-メトキシナフタレン-6-イル) -プロパン酸 (5) を採取した (1.91 g、収率32%)。

【0095】

4-チオカルバモイルフェニル 2-(2-メトキシナフタレン-6-イル) -プロパン酸 (6) の合成

4-カルバモイルフェニル 2-(2-メトキシナフタレン-6-イル) -プロパン酸、5 (1.80 g、4.34 mmol) およびローソン試薬 (1.75 g、4.34 mmol) を無水ベンゼン 130 mL に溶解した。反応液を60℃まで温め、4時間にわたって攪拌した。減圧下に溶媒を除去し、得られた粗残留物をシリカゲル・カラム (ジクロロメタン/メチルアルコール 9.75:0.25) で精製し、純粋化合物6 2.9 gを得た。得られた化合物をシリカゲル・オープンカラムで精製し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9.5/0.5) で溶出し、純粋化合物 6を得た (970 mg、収率61%)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.59 (d、3H)、3.86 (s、3H、 OCH_3)、4.24 (dd、1H)、7.06 (d、2H)、7.18 (d、1H)、7.31 (s、1H)、7.50 (d、1H)、7.84 (s、1H)、7.85 (d、1H)、7.86 (s、1H)、7.89 (d、2H)、9.47 および9.84 (s、2H、 NH_2)。

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 19.1、45.2、55.9、106.5、119.6、121.6、126.6、126.9、128.0、129.4、129.9、134.2、135.6、137.8、153.4、158.1、173.3、199.7。

MS (EI)、 m/e 366 (M^+) ;

m. p. : 196~198℃。

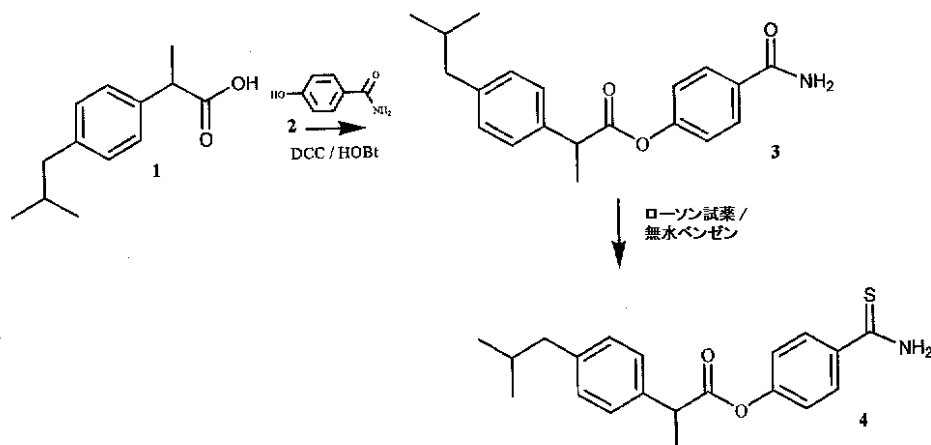
【実施例11】

【0096】

4-チオカルバモイルフェニル 2-(4-イソブチルフェニル) -プロパン酸 (化合物XXIX) の合成

【0097】

【化18】



【0098】

ジメチルホルムアミド 80 mL に1 (イブプロフェン、3.87 g、18.8 mmol) を加えた溶液中に、ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.8 g、20.7 mmol) および DCC (4.27 g、20.7 mmol) を加え、0℃で1時間攪拌した。前記反応混合液に4-ヒドロキシベンズアミド (2、3.9 g、28 mmol) を加え、0℃で1

時間、室温で2時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下に蒸発させ溶媒を除去した。このようにして得られた油性残留物を酢酸エチルに溶解し、有機層を塩水、5% NaHCO_3 、10% クエン酸で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物3をシリカゲル・オープンカラムに加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9.5/0.5) で溶出し、そこから4-カルバモイルフェニル 2-(4-イソブチルフェニル) プロパン酸 (3) を得た (2.48 g、収率40%)。

【0099】

4-チオカルバモイルフェニル 2-(4-イソブチルフェニル) プロパン酸 (4) の合成

4-カルバモイルフェニル 2-(4-イソブチルフェニル) プロパン酸、3 (2.48 g、7.62 mmol) およびローソン試薬 (3.1 g、7.62 mmol) を無水ベンゼン130 mLに溶解した。反応液を60℃まで温め、4時間にわたって攪拌した。減圧下に溶媒を除去した。得られた化合物をシリカゲル・オープンカラムで精製し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9.5/0.5) で溶出し、純粋化合物 4を得た (1.45 g、収率55%)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.84 (d、6H)、1.48 (d、3H)、1.79~1.82 (m、1H)、2.42 (d、2H)、4.05 (dd、1H)、7.05 (d、2H)、7.15 (d、2H)、7.28 (d、2H)、7.88 (d、2H)、9.49および9.87 (s、2H、 NH_2)。

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 19.2、22.9、30.3、44.9、121.6、127.9、129.5、130.0、137.8、138.0、140.8、153.3、173.3、199.6。

MS (EI)、 m/e 341 (M^+) ;

m. p. : 121~123℃。

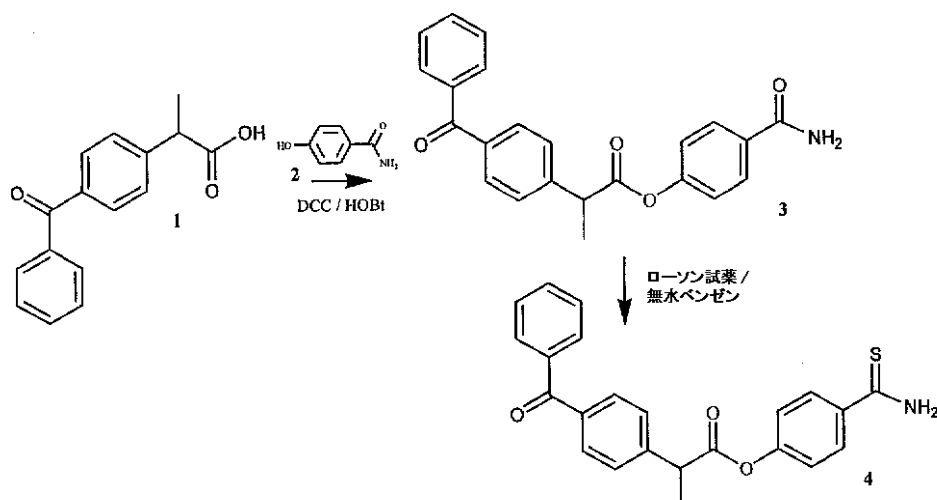
【実施例12】

【0100】

4-チオカルバモイルフェニル 2-(4-オキソフェニル) -プロパン酸フェニル (化合物XXX) の合成

【0101】

【化19】



【0102】

4-カルバモイルフェニル 2-(4-オキソフェニル) -プロパン酸フェニル (3) の合成

ジメチルホルムアミド80 mL中に1 (ケトプロフェン、3 g、11.8 mmol) を加えた溶液中に、ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.76 g、19.13 mmol) およびDCC (2.68 g、11.3 mmol) を加え、0℃で1時間攪拌した。前記反応混

10

20

30

40

50

合液に4-ヒドロキシベンズアミド(2、2.43g、17.7mmol)を加え、0℃で1時間、室温で2時間撹拌した。濾過後、濾液を減圧下に蒸発させ溶媒を除去した。このようにして得られた油性残留物を酢酸エチルに溶解し、有機層を塩水、NaHCO₃ 5%、クエン酸 10%で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物3をシリカゲル・オープンカラムに加え、CH₂Cl₂/MeOH(9.5/0.5)で溶出し、そこから4-カルバモイルフェニル 2-(4-オキソフェニル)ープロパン酸フェニル(3)を得た(1.84g、収率42%)。

【0103】

4-チオカルバモイルフェニル 2-(4-オキソフェニル)ープロパン酸フェニル(4)の合成

10

4-カルバモイルフェニル 2-(4-オキソフェニル)ープロパン酸フェニル(3)(1.84g、4.93mmol)およびローソン試薬(2g、4.93mmol)を無水ベンゼン100mLに溶解した。反応液を60℃まで温め、4時間にわたって撹拌した。減圧下に溶媒を除去した。得られた化合物をシリカゲル・オープンカラムで精製し、CH₂Cl₂/MeOH(9.5/0.5)で溶出し、純粋化合物 4を得た(0.45g、収率23%)。

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 1.53(d, 3H)、4.25(dd, 1H)、7.08(d, 2H)、7.54~7.73(m, 9H)、7.90(d, 2H)、9.51および9.88(s, 2H, NH₂)。

¹³C NMR(DMSO-d₆): δ 19.2、44.9、121.6、129.3、129.5、129.8、130.3、132.6、133.5、137.6、137.9、138.1、141.2、153.3、154.5、156.1、163.8、172.9、199.6。

20

MS(EI)、m/e 390(M⁺);

m.p.: 114~116℃。

【実施例13】

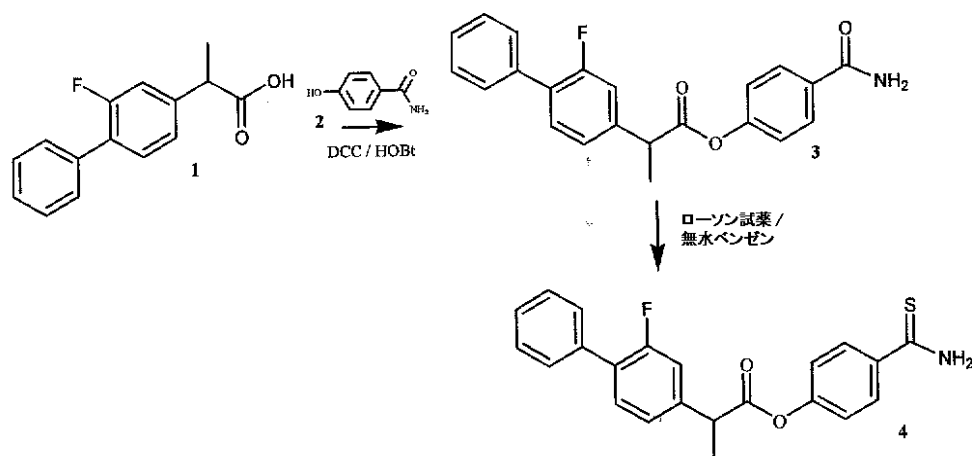
【0104】

4-チオカルバモイルフェニル 2-(3-フルオロ、4-フェニル)プロパン酸フェニル(化合物XXXI)の合成

【0105】

30

【化20】



40

【0106】

4-カルバモイルフェニル 2-(3-フルオロ、4-フェニル)プロパン酸フェニル(3)の合成

ジメチルホルムアミド80mL中に1(フルルビプロフェン、2g、8.2mmol)を加えた溶液中に、ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.22g、9.02mmol)お

50

よび DCC (1.86 g、9.02 mmol) を加え、0℃で1時間攪拌した。前記反応混合液に 4-ヒドロキシベンズアミド (2、1.7 g、12.2 mmol) を加え、0℃で1時間、室温で2時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下に蒸発させ溶媒を除去した。このようにして得られた油性残留物を酢酸エチルに溶解し、有機層を塩水、NaHCO₃ 5%、クエン酸 10% で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物 3 をシリカゲル・オープンカラムに加え、CH₂Cl₂/MeOH (9.5/0.5) で溶出し、そこから 4-カルバモイルフェニル 2-(3-フルオロ、4-フェニル)プロパン酸フェニル (3) を採取した (1.09 g、収率 37%)。

【0107】

4-チオカルバモイルフェニル 2-(3-フルオロ、4-フェニル)プロパン酸フェニル (4) の合成

4-カルバモイルフェニル 2-(3-フルオロ、4-フェニル)プロパン酸フェニル、3 (1.09 g、3 mmol) およびローソン試薬 (1.21 g、1.3 mmol) を無水ベンゼン 70 mL に溶解した。反応液を 60℃まで温め、4時間にわたって攪拌した。減圧下に溶媒を除去した。得られた化合物をシリカゲル・オープンカラムで精製し、CH₂Cl₂/MeOH (9.5/0.5) で溶出し、純粋化合物 4 を得た (0.35 g、収率 31%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1.55 (d、3H)、4.21 (dd、1H)、7.32~7.55 (m、8H)、7.90 (d、2H)、9.51 および 9.88 (s、2H、NH₂)。

¹³C NMR (DMSO-d₆) : δ 19.1、44.7、115.9、116.2、121.7、124.8、128.6、129.3、129.4、129.5、131.7、135.8、137.7、142.6、153.7、158.3、163.5、173.1、199.6。

MS (EI)、m/e 380 (M⁺) ;

m. p. : 142~144℃。

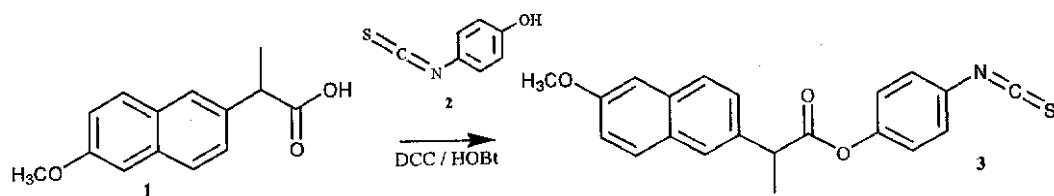
【実施例 14】

【0108】

4-(イソチオシアノ)フェニル 2-(2-メトキシナフタレン-6-イル)プロパン酸 (化合物 XXV) の合成

【0109】

【化 21】



【0110】

ジメチルホルムアミド 20 mL に 1 (ナプロキセン、691 mg、3 mmol) を加えた溶液に、ヒドロキシベンゾトリアゾール (446 mg、3.3 mmol) および DCC (619 mg、3.3 mmol) を加え、0℃で1時間攪拌した。前記反応混合液に 4-ヒドロキシフェニルイソチオシアナート (2、500 mg、3.3 mmol) を加え、0℃で1時間、室温で2時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下に蒸発させ溶媒を除去した。油性残留物をエチルアセテートに溶解し、沈殿物を除去した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をシリカゲル・オープンカラムに加え、ジクロロメタンで溶出し、そこから 4-(イソチオシアノ)フェニル 2-(2-メトキシナフタレン-6-イル)プロパン酸 (3) を採取した (230 mg、収率 21%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) : Σ 1. 57 (s、3H)、3. 86 (s、3H、OC H_3)、4. 20 (dd、1H)、7. 10 (d、2H)、7. 15 (d、1H)、7. 29 (s、1H)、7. 43 (d、2H)、7. 48 (d、1H)、7. 78 (d、1H)、7. 80 (s、1H)、7. 83 (d、1H)。

^{13}C NMR (DMSO- d_6) : Σ 19. 1、45. 2、106. 5、119. 6、123. 8、126. 6、126. 9、128. 0、129. 2、129. 9、134. 2、134. 6、135. 7、150. 2、158. 1、173. 2、215. 1。

m. p. 66~68℃; MS (EI)、 m/e 364 (M^+)。

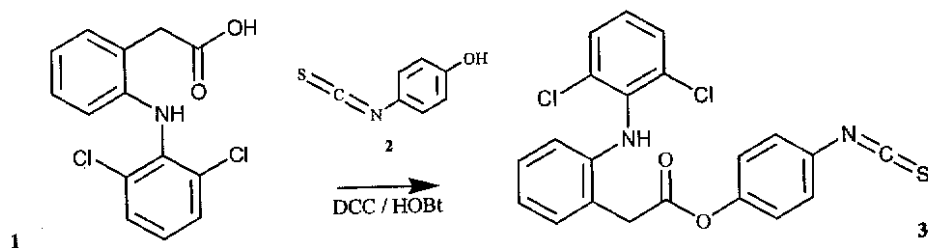
【実施例 15】

【0111】

4-イソチオシアナトフェニル 2-(2-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)フェニル)アセテート (化合物XXII) の合成

【0112】

【化22】



【0113】

4-イソチオシアナトフェニル 2-(2-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)フェニル)アセテート (3)

ジメチルホルムアミド60mLに1 (ジクロフェナク、1717mg、5.8mmol)を加えた溶液中に、ヒドロキシベンゾトリアゾール (862mg、6.38mmol) およびDCC (1316mg、6.38mmol)を加え、0℃で1時間攪拌した。前記反応混合液に4-ヒドロキシフェニルイソチオシアナート (2、965mg、6.38mmol)を加え、0℃で1時間、室温で2時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下に蒸発させ溶媒を除去した。油性残留物をエチルアセテートに溶解し、沈殿物を除去した。前記溶媒を蒸発させ、粗生成物をシリカゲル・オープンカラムに加え、クロロホルム/n-ヘキサン (9:1)で溶出し、そこから4-イソチオシアナトフェニル 2-(2-(2,6-ジクロロフェニルアミノ)フェニル)アセテート (3)を得た (580mg、収率23%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) : Σ 4. 09 (s、2H)、6. 19 (d、1H)、6. 83 (t、1H)、7. 05 (t、1H)、7. 14 (bs、1H、NH)、7. 21 (d、2H)、7. 25 (d、2H)、7. 47~7. 54 (m、3H)。

^{13}C NMR (DMSO- d_6) : Σ 37. 4、116. 1、121. 0、122. 7、124. 0、127. 1、127. 8、128. 3、128. 7、129. 8、132. 0、132. 2、137. 7、144. 0、150. 3、170. 5、215. 1。

m. p. 132~134℃; MS (EI)、 m/e 430 (M^+)。

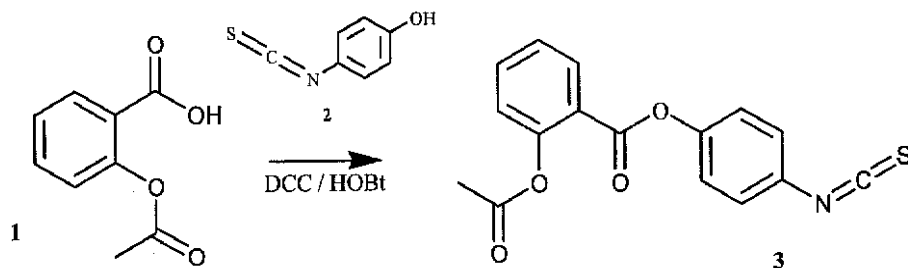
【実施例 16】

【0114】

4-イソチオシアナトフェニル 2-アセトキシ安息香酸 (化合物XXI) の合成

【0115】

【化 2 3】



10

【0116】

4-イソチオシアナトフェニル 2-アセトキシ安息香酸 (3)

ジメチルホルムアミド 60 mL に 1 (アスピリン、1200 mg、6.67 mmol) を加えた溶液中に、ヒドロキシベンゾトリアゾール (992 mg、7.34 mmol) および DCC (1520 mg、7.34 mmol) を加え、0℃で1時間攪拌した。前記反応混合液に 4-ヒドロキシフェニルイソチオシアナート (2、1109 mg、7.34 mmol) を加え、0℃で1時間、室温で2時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下に蒸発させ溶媒を除去した。油性残留物をエチルアセテートに溶解し、沈殿物を除去した。前記溶媒を蒸発させ、粗生成物をシリカゲル・オープンカラムに加え、クロロホルム／*n*-ヘキサン (6:4) で溶出し、そこから 4-イソチオシアナトフェニル 2-アセトキシ安息香酸 (3) を得た (150 mg、収率 7%)。

20

^1H NMR (CDCl_3) : δ 2.31 (s, 3H)、7.17 (d, 1H)、7.19 (d, 2H)、7.29 (d, 2H)、7.38 (t, 1H)、7.66 (t, 1H)、8.20.2 (d, 1H)。

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 21.3、122.9、123.3、124.4、126.6、127.2、129.4、132.4、135.2、149.3、151.5、163.0、170.0、215.1。

m. p. 84~86℃; MS (EI)、 m/e 272 (M^+)。

【実施例 17】

【0117】

30

本発明の化合物の胃腸安全性

ラットにおける胃腸安全性に関し、本発明の 2 つのジクロフェナク誘導体である化合物 II および化合物 X V I I の評価を行った。特に、胃損傷、胃 P G E₂ 合成、小腸潰瘍、ヘマトクリットについて評価した。

【0118】

雄性 W i s t a r 系ラット (体重 175~200 g) を、1%カルボキシメチルセルロース (賦形剤; 0.2 mL) 単独もしくは次のいずれかをこの賦形剤に溶解したものを経口投与する前 18 時間にわたって絶食とした。すなわち、ジクロフェナク (20 mg/kg)、化合物 II (32 mg/kg)、ADT-OH (12 mg/kg)、ジクロフェナク+ADT-OH、化合物 X V I I (27.3 mg/kg)、4-ヒドロキシチオベンゾアミド (T B Z) (7.3 mg/kg)、化合物 X V I I + 硫化水素放出部分、ジクロフェナク+T B Z、のいずれかである。化合物 II および化合物 X V I I の用量はジクロフェナク 20 mg/kg と等モルである。同様に、ADT-OH および T B Z の用量はそれぞれ化合物 II および化合物 X V I I と等モルである。

40

【0119】

各群ともラット 5 匹で構成された。前記試験化合物の投与から 3 時間後にラットを安楽死させ、胃の出血性損傷の範囲を盲検的に測定した (mm 単位)。胃の病変すべての長さを合計することにより「胃損傷スコア」を計算した。まず図 1 に関連し、「賦形剤」群、「化合物 II」群、「化合物 X V I I」群では胃損傷は認められなかった。化合物 II および化合物 X V I I による胃損傷はジクロフェナクによるものよりも有意に少なかった。

50

さらに、NSAID成分（ジクロフェナク）および化合物I Iおよび化合物X V I IのH₂S放出部分（それぞれADT-OHおよびTBZ）を別々に（但し同時に）投与した場合、胃温存作用は認められなかった。

【0120】

これらの所見は、続いて行った盲検による組織学的評価によって確認された。以前に詳述されているように（Wallaceら、Cyclooxygenase 1 contributes to inflammatory responses in rats and mice: implications for gastrointestinal toxicity. Gastroenterology 1998;115:101~109、「参考文献」を参照のこと）、胃組織標本（100~200）を切り出し、プロスタグランジンE₂（PGE₂）合成について評価した。つまり、前記組織標本を30分間剪刀で刻み、それらをリン酸ナトリウム緩衝液（pH7.4）1mL中に入れ、それを振盪する温浴（37℃）中に20分間置いた。その後直ちに標本を9,000gで1分間遠心分離にかけ、その後の特異的ELISA法を用いたPGE₂濃度測定のため、上澄を-80℃で直ちに冷凍した（Wallaceら、1998）。

10

【0121】

図2からはジクロフェナク（ADT-OHまたはTBZの併用の有無に関わらず）、化合物I I、化合物X V I Iのいずれもが胃PGE₂合成量を有意に低下させたことが伺え、COX-1および／またはCOX-2の阻害を示している。ADT-OHおよびTBZ単独では、賦形剤に比べ胃PGE₂合成は低下しなかった。従って、図1に示したような化合物I Iまたは化合物X V I Iを投与したラットにおける胃損傷の欠如は、これらの薬剤による胃プロスタグランジン合成抑制能の変化に起因するものではなかった。胃PGE₂合成はこれらの薬剤および同モルのジクロフェナクによりほぼ完全に抑制された。

20

【0122】

図3は、本発明の2つのナプロキセン誘導体（化合物VおよびXX）による損傷がナプロキセン自体によるものに比べ有意に軽度であることを示している。これらの実験は図1に示したものと全く同じ方法で行われた。ナプロキセン、化合物V、化合物XXをそれぞれ60μmol/kgで経口投与し、3時間後に胃損傷を盲検的に評価した。化合物Vおよび化合物XXを投与したラットでは胃損傷は認められなかった。各群はラット5匹で構成されていた。これらの所見は、続いて行った盲検による組織学的評価によって確認された。

30

【0123】

COX-1の阻害についても同じラットを用いて評価した。既述のごとく（Wallaceら、Gastroenterology 1998）、囊から滲出液を収集後直ちに各ラットの下大静脈から血液1mLを採取し、ガラス管に入れ、45分間凝固するにまかせた。次に前記試料を9,000gで3分間遠心分離にかけ、特異的ELISA法を用いたその後のトロンボキサンB₂濃度の測定のため、上澄液を-80℃で冷凍した。図4に示したように、ナプロキセン、化合物V、化合物XXは、いずれも賦形剤投与群に比べCOX-1活性を有意に（* p<0.05）阻害した。COX-1阻害の程度は、化合物Vではナプロキセンまたは化合物XXよりもいくぶん軽度であった。

40

【0124】

NSAIDも顕著な小腸損傷を引起すことがあり、ジクロフェナクの反復投与が小腸損傷誘発に及ぼす作用を化合物I Iと比較した。雄性Wistar系ラット5匹から成る各群に、ジクロフェナクまたは化合物I Iを50μM/kgの用量で0時間、12時間後、24時間後に投与した。もう一つのラット群には賦形剤（1%カルボキシメチルセルロース）を投与した。

【0125】

赤血球の固まりからなる血液部分であるヘマトクリット（容積百分率で表される）を、実験開始時および薬剤の最終投与から24時間後に尾静脈から採った血液で測定した。薬剤の最終投与から24時間後にラットを安楽死させ、開腹を行った。ラットが受けた治療

50

を知らされていない研究者が、小腸における全ての出血性びらん／潰瘍の長さを測定した。各ラットにおけるそれらの病変全ての長さを合計することにより、小腸損傷スコアを算出した。

【0126】

図5に示すように、ジクロフェナクを24時間に3回投与することにより、小腸に多くのびらんおよび潰瘍が発生した。一方、化合物IIを投与したラットにおける損傷の程度はジクロフェナクを投与したラットに比べ90%以上軽かった。その上、図6に示すように、ジクロフェナク投与によりヘマトクリットは著しく(* $p < 0.05$)低下し、小腸出血のためと考えられたが、化合物IIの投与はヘマトクリットに有意な作用を及ぼさなかった。

10

【実施例18】

【0127】

シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) およびシクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) の阻害

生体内におけるCOX-2の阻害を、既述モデル(Wallaceら、Limited anti-inflammatory efficacy of cyclooxygenase-2 inhibition in carrageenan-airpouch inflammation. Br J Pharmacol 1999:126:1200~1204、「参考文献」参照)の修正版を用いて測定した。つまり、数日間にわたって繰り返し空気を注入することにより皮下「嚢」を作成した。作成後、1%ザイモサン1mLを注入することにより嚢の炎症を誘発できる。これにより嚢内のプロスタグランジンE₂ (PGE₂) が顕著に増加し、これはほぼ例外なくCOX-2に由来することが示されている。カラギーナン注射の30分前、ラット5匹から成る各群に賦形剤(1%カルボキシメチルセルロース)、ジクロフェナク(3mg/kg)、化合物II(4.8mg/kg)、化合物XVII(4.1mg/kg)のうちいずれかを投与した。ラット5匹からなるもう一つの群に賦形剤を投与したが、ザイモサンではなく0.9%滅菌生理食塩水を嚢に注入した。

20

【0128】

図7に見られるように、ジクロフェナク、化合物II、または化合物XVIIの前投与により、ザイモサン注入への反応として産生される嚢内のPGE₂の濃度が顕著に低下した。* 賦形剤+ザイモサン投与群に対し、 $p < 0.05$ これらの結果から、3種の化合物のいずれもがCOX-2を有意に阻害したことが示される。その一方、硫化水素放出部分(ADT-OHおよびTBZ)はいずれもCOX-2活性に有意な影響を及ぼさなかった。

30

【0129】

さらに、図4に関し記載されたものと同じ方法により、同じラットを用いてCOX-1の阻害を評価した。図8に示したように、ジクロフェナク、化合物II、および化合物XVIIはCOX-1を通じた全血トロンボキサン合成を、それぞれ80%以上阻害した。その一方、硫化水素放出部分(ADT-OHおよびTBZ)はいずれもCOX-1活性に有意な影響を及ぼさなかった。

40

【実施例19】

【0130】

生体内においてNSAID誘導体が胃損傷、COX-1活性、COX-2活性に及ぼす作用

多くの化合物の抗炎症作用(COX-2およびCOX-1阻害)および胃安全性を、上記アッセイを用いて比較した。結果の概要を表1に示す。いずれの親NSAIDも顕著な胃損傷を引起した。しかし、本発明のH₂S放出誘導体では、前記親薬剤に比べ胃安全性は改善されていた。さらに表1から、TBZ誘導体は前記親薬剤に比べ、COX-1および／またはCOX-2阻害能を維持するか実際に上昇させたことが認められる。

【0131】

50

【表 1】

生体内においてNSAIDが胃損傷、COX-1活性、COX-2活性に及ぼす作用

化合物	NSAID類	H ₂ S部分	用量 (μ mol/kg)	胃 損傷	COX-1 阻害	COX-2 阻害
II	ジクロフェナク	ADT-OH	30	↓	↓	↔
XVII	ジクロフェナク	TBZ	30	↓	↔	↔
V	ナプロキセン	ADT-OH	60	↓	↓	↔
XX	ナプロキセン	TBZ	60	↓	↔	↑
IV	インドメタシン	ADT-OH	30	↓	↔	↔
XIX	インドメタシン	TBZ	30	↓	↑	↔

定義

↑: 親薬剤に比べ統計的に有意な上昇 ($p < 0.05$)↓: 親薬剤に比べ統計的に有意な減少 ($p < 0.05$)

↔: 変化は親薬剤に比べ有意でない

ADT-OH: 5-*p*-ヒドロキシフェニル-1,2-ジチオール-3-チオン

TBZ: 4-ヒドロキシチオベンズアミド

【実施例 20】

【0132】

本発明の化合物が炎症に及ぼす作用

化合物 I I および化合物 X V I I の抗炎症作用を、ジクロフェナクの抗炎症作用とともに、Wallaceらが説明したように (Gastroenterology 1998) カラギナン後足浮腫モデルを用いて評価した。雄性Wistar系ラット (175～200g) に、1%ラムダカラギナン100 μ Lを足底部に注射する30分前に前記試験化合物を経口投与した。足容積を、Ugo Basile社のhydroplethysmometerを用い、カラギナン注射前および注射後1時間ごと5時間にわたって測定した。それぞれラット5匹からなる各群にジクロフェナク1、3、10mg/kgのいずれか、または化合物 X V I I または化合物 X V I I をジクロフェナク3mg/kgと等モルの用量で投与した。

【0133】

図9に示すように、ジクロフェナクはカラギナンの足底注射で誘発された足の浮腫を用量依存性に軽減した。ジクロフェナク3mg/kgと等モル量の化合物 I I により、足の浮腫は大いに改善した。実際、化合物 I I が足の浮腫に及ぼす作用はジクロフェナク10mg/kgの作用に匹敵した。同様に、図10に示したように、化合物 X V I I をやはりジクロフェナク3mg/kgと等モルで投与したところ、ジクロフェナク10mg/kgよりも大幅に足浮腫を軽減した。

【0134】

化合物 I I および化合物 X V I I はジクロフェナクと同程度にプロスタグランジン合成を抑制することから、前記足浮腫モデルにおける本発明の新化合物の活性亢進は同化合物の別の特性に関連している可能性が高い。硫化水素供与体がラットのカラギナン誘発による足浮腫を有意に軽減できることが以前に証明されており (Zanardoら、Hydrogen sulphide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation, FASEB J 2006; 20: 2118～2120, 「参考文献」参照)、理論に束縛されるものではないが、化合物 I I および化合物 X V I I からのH₂S放出がジクロフェナクに比した抗炎症作用亢進の説明になるものと思われる。

【0135】

理論に束縛されるものではないが、炎症モデルにおける本発明の化合物の付加的活性の中にはCOX-2活性の阻害亢進が原因であるものがある可能性もある。賦形剤、ナプロキセン、化合物V、化合物XXの作用をラット空気嚢モデル（図7で説明したように）と比較した。各群はラット5匹で構成されていた。ナプロキセン、化合物V、化合物XXをいずれも60 μ M/kgの用量で投与した。図11に示したように、3種の薬剤は賦形剤投与群に比べいずれもCOX-2活性を有意に（* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ ）抑制した。しかし、化合物XXはナプロキセンまたは化合物Vよりも有意に大幅にCOX-2活性を低下させた（ $p < 0.05$ ）。

【0136】

10

理論に束縛されるものではないが、炎症モデルにおける本発明の化合物の付加的活性の中にはCOX-1活性の阻害亢進が原因であるものがある可能性もある。生体外において、賦形剤、インドメタシン、および本発明の2つの化合物である化合物IVおよび化合物XIXがヒト全血トロンボキサンB₂合成に及ぼす作用を比較した。健康なボランティアの血液（0.5 mL）を、メタノール単独10 μ L、もしくは最終濃度が0.1、0.3、1、または3 μ Mになるように作成した前記試験薬剤を入れたガラス管に加えた。管をゆっくりと震盪する水浴（37℃）中に45分間置き、その後10分間遠心分離（1,000 $\times$ g）にかけた。図4で示した試験におけるごとく、各試料中のトロンボキサンB₂濃度を特異的ELISA法を用いて測定した。図12に示すように、3種薬剤のいずれもが賦形剤投与群に比べ、COX-1活性を濃度依存性に阻害した。しかし、1 μ Mおよび3 μ Mの濃度において、化合物XIXはインドメタシンよりもCOX-1活性を有意に（* $p < 0.05$ ）大幅に阻害した。

20

【実施例21】

【0137】

本発明のNSAID誘導体における血管内皮への白血球粘着

血管内皮への白血球粘着は炎症反応の早期イベントであり、血栓形成に寄与する。硫化水素供与体はアスピリンまたは炎症促進性トリペプチドfMLPによって誘発された白血球粘着を低下させることが示されている（Zanardoら、FASEB J 2006；20：2118～2120）。いくつかの本発明NSAID誘導体が白血球付着に及ぼす作用につき、Zanardoら（FASEB J 2006；20：2118～2120）が詳しく説明したように、ラットを対象に生体顕微鏡を用いて評価した。FASEB J 2006；20：2118～2120。

30

【0138】

つまり、麻酔されたラットにおいて後毛細血管腸間膜細静脈を光学顕微鏡で観察した。5分間の基本記録時間後、下の表2に掲げた前記試験化合物の一つを30 μ M/kgの用量で胃内投与した。ただし、ナプロキセンおよびナプロキセン誘導体（化合物Vおよび化合物XX）は60 μ M/kgの用量で投与した。試験化合物はすべて1%カルボキシメチルセルロースの賦形剤に入れて作成した。細静脈内での白血球粘着の変化を顕微鏡に取付けられたビデオカメラで録画し、録画された画像により粘着白血球の数を盲検的に数えた。各群とも5匹の雄性Wistar系ラット（体重150～175 kg）で構成された。白血球は、30秒間以上静止状態にあれば「粘着」と見なした（以下の結果は平均ASEMで示す）。実験の最後に胃を開き、解剖顕微鏡により胃損傷の有無を調べた。

40

【0139】

【表 2】

血管内皮への白血球粘着

試験化合物	付着白血球の数 (血管長100μm当たり)	胃損傷発生率
賦形剤 (1%)	2.0 ± 0.2	0
アスピリン	7.1 ± 0.4*	80
化合物I	2.5 ± 0.3	20
化合物XVI	2.3 ± 0.3	0
ジクロフェナク	8.6 ± 0.6*	100
化合物II	3.0 ± 0.5	0
化合物XVII	2.8 ± 0.5	20
ルミラコキシブ	9.3 ± 1.0*	0
化合物III	1.7 ± 0.3	0
化合物XVIII	2.3 ± 0.4	0
インドメタシン	14.4 ± 0.7*	100
化合物IV	3.6 ± 0.7	20
化合物XIX	3.0 ± 0.4	0
ナプロキセン	10.2 ± 0.4*	100
化合物V	3.5 ± 0.7	0
化合物XX	2.3 ± 0.5	0

*賦形剤投与群に対し $p < 0.05$ (ANOVA および Dunnettの多重比較試験)。

【0140】

表2から、本発明のアスピリンTBZ誘導体、特に化合物XVIおよび化合物Iがいずれもアスピリン単独に比べ血管長100μm当たりの粘着白血球数を有意に低下させたことが認められる。また、化合物XVIおよび化合物Iのいずれもがアスピリン単独に比べ胃損傷発生率を有意に低下させた。同様に表2はさらに、本発明のジクロフェナク誘導体、特に化合物IIおよび化合物XVIIがジクロフェナク単独に比べ、血管長100μm当たり粘着白血球数および胃損傷発生率をいずれも有意に低下させたことを示している。同様に表2はさらに、本発明のナプロキセン誘導体、特に化合物Vおよび化合物XXがナプロキセン単独に比べ、血管長100μm当たり粘着白血球数および胃損傷発生率をいずれも有意に低下させたことを示している。

【0141】

興味深いことに、胃への副作用が軽い選択的COX-2阻害薬であるルミラコキシブの誘導体である化合物IIIおよび化合物XVIIIでは胃損傷の発生はやはり認められなかったが、血管長100μm当たりの粘着白血球数はルミラコキシブ単独に比べ有意に少なかった。従って、硫化水素放出部分をCOX-2選択的NSAIDに共有結合させることにより、これらCOX-2阻害薬の心臓血管系副作用も軽減される可能性がある。

【0142】

このように、本発明のNSAID誘導体は、白血球粘着を低下させることによりNSAIDの心臓血管系副作用を軽減する可能性がある。

【実施例22】

【0143】

本発明の化合物が胃潰瘍の治癒に及ぼす作用

COX-2に選択的に作用するものを含めたNSAIDsは前から存在する胃潰瘍の治癒を阻害することが多い (Stadlerら、Diclofenac delays healing of gastroduodenal mucosal lesions

10

20

30

40

50

. Double-blind, placebo-controlled endoscopic study in healthy volunteers. Digestive Diseases and Sciences 1991; 36: 594~600)。
。本発明の2つの化合物(化合物XVIIおよび化合物XX)が潰瘍治癒に及ぼす作用をそれぞれジクロフェナクおよびナプロキセンと比較するため、胃への潰瘍誘発後、ラットにこれらの薬剤を投与した。Elliotらが記載したように、漿膜に酢酸を塗布することによって胃潰瘍を誘発した(A nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drug accelerates gastric ulcer healing in rats. Gastroenterology 1995; 109: 524~530)。3日後から、それぞれラット5匹からなる各群に、賦形剤、ジクロフェナク(30 μ mol/kg)、化合物XVII(30 μ mol/kg)、ナプロキセン(60 μ mol/kg)、化合物XX(60 μ mol/kg)のいずれかを1日2回経口投与した。4日間そのような治療を行った後、ラットを安楽死させ、胃を開いて切除し、写真に撮った。ラットに施された治療内容を知らない者が潰瘍面積(mm²)を測定した。胃潰瘍誘発から3日後(すなわち薬剤投与開始前)に安楽死させたラット5匹のサブグループにおいて、潰瘍の平均表面積は24 $\pm$ 2 mm²であった。図13に示したように、賦形剤、ジクロフェナク、ナプロキセンを投与したラットはいずれも同程度の治癒を示した。しかし、化合物XVIIまたは化合物XXを投与したラットの治癒状況は有意に良好であった(*それぞれジクロフェナクおよびナプロキセンに比べ、p<0.05)。これら2つの化合物の硫化水素放出部分(TBZ)の投与では賦形剤群に比べ胃潰瘍の治癒は有意に影響されなかった。

【実施例23】

【0144】

本発明の化合物が血圧に及ぼす作用

COX-2に選択性を示すものを含めたNSAIDsは、前から存在する高血圧を悪化させ、一部の降圧剤の有効性を妨げる可能性がある(Whelton, A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. Am. J. Med. 1999; 106(5B): 13S-24S)。本発明の2つの化合物(化合物IIおよび化合物XX)が血圧に及ぼす作用をそれぞれジクロフェナクおよびナプロキセンと比較するため、最初に高血圧を誘発した上でラットにこれらの薬剤を腹腔内投与した。Ribeiroらの記述にあるように(Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: A new model for arterial hypertension. Hypertension 1992; 20: 298~303)、前記実験の7日前にN ω -ニトロ-L-アルギニン・メチルエステル(400mg/L)を補った飲用水をラットに与えた。ラット(群当たり5~8匹)をハロタンで麻酔し、血圧測定のため頸動脈にカニューレを挿入した。血圧はチャート式記録計で連続的に記録した。安定血圧を少なくとも15分間測定後、前記薬剤のうち一つ(ナプロキセン、ジクロフェナク、化合物II、または化合物XX)を腹腔内にボラス投与した(ジクロフェナクおよび化合物IIは30 μ M/kg、ナプロキセンおよび化合物XXは60 μ M/kgの用量で投与した)。血圧の変化を投与後60分間にわたって記録した。平均基礎血圧は150 $\pm$ 6 mmHgであった。図14は、ジクロフェナクおよびナプロキセンが収縮期血圧を大幅に上昇させたことを示している。一方、化合物IIおよび化合物XXは賦形剤投与群に比べ収縮期血圧を上昇させることはなく、血圧変化はそれぞれジクロフェナクおよびナプロキセン誘発によるものに比べて有意に小幅であった。

【実施例24】

【0145】

血漿H₂S濃度の測定

化合物IIからのH₂S放出動態を調べるため、ラット5匹から成る各群に化合物II

を50 μ M/kgの用量で経口投与し、10、30、60、180分後に屠殺した。続いて血漿H₂S濃度の経時曲線を作成した。既述の方法(Ubuka、T. Assay methods and biological roles of labile sulfide in animal tissues. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2002; 781: 227~249およびZhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of H₂S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener. EMBO J. 2001; 20: 6008~6016、いずれも「参考文献」参照)に変更を加えて血漿H₂S濃度を測定した。つまり、密閉した3つ口リアクターにおいて、氷冷した0.1N NaOH 250 μ Lに血漿250 μ Lを加えた。吹込管により混合液中に窒素流を絶え間なく通過させるようにした。リアクターを37℃に保持し、10%トリクロロ酢酸溶液1mLを加えることによってH₂S抽出を開始した。窒素流が、冷却コネクタにより別のリアクター中の硫酸を送達させて、更に、2M KOH、1Mサリチル酸、0.22Mアスコルビン酸から成るpH12.8の硫化物抗酸化緩衝液(sulfide anti-oxidant buffer: SAOB) 2mL中においてバブリングした。30分後にSAOB溶液を除去し、硫化物濃度を硫化物感受性の電極(モデル9616 S²⁻/Ag⁺電極、Orion Research、米国マサチューセッツ州Beverly)を用いてH₂Sを測定した(Ubuka、2002; Khanら、1980)。

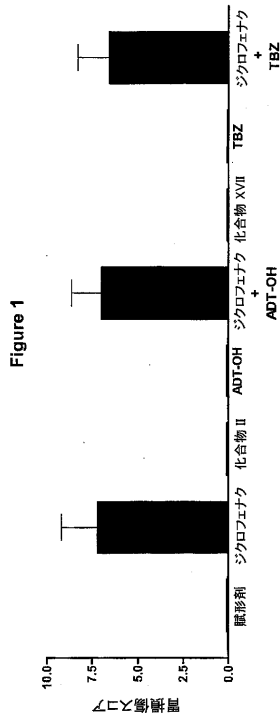
【0146】

化合物XVIIおよび化合物IIに誘発されたインビトロにおけるH₂S放出をそれぞれ化合物XVIIおよび化合物IIのH₂S放出部分であるTBZおよびADT-OHと比較するため、切離肝臓100~150mgを氷冷T-PERタンパク・エキストラクター1mL中でホモジナイズした。H₂S放出は同じ血漿分析リアクター上で行われた。分析用反応混合液2mLをリアクター中に加えた。混合液には100mMリン酸カリウム緩衝液(pH=7.4)にPEGを加えた中に1mMの化合物II、1mMの化合物XVII、1mM TBZ、1mM ADT-OHのいずれかが溶解されていた。培養は10% (w/v) 肝臓ホモジネートおよび2mMピリドキサル5-リン酸を加えた場合とそうでない場合にわけて行った。‘混合液中を窒素がガス吹込管経由で絶え間なく通過するようにした。ガラス管を氷浴から37℃の温浴に移すことにより反応を開始させた。既述のように、窒素流がSAOB 2mLが入った2番目のリアクター中の硫酸を運んだ。37℃で90分間培養後、50%トリクロロ酢酸液1mLを混合液に加え反応を停止させた。混合液中の残留H₂Sは、さらに30分間37℃で培養することにより、窒素流によって除去した。SAOB溶液中の塩化物濃度を既述の硫化物感受性電極によって測定した(Ubuka、2002; Khanら、1980)。

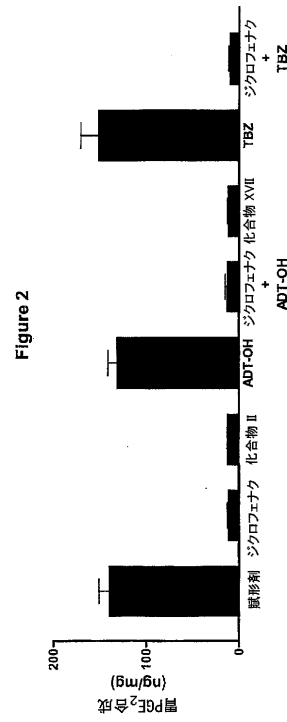
【0147】

図15に示すように、化合物IIの経口投与により血漿H₂S濃度が有意に(p<0.05)上昇した。化合物IIの単回投与後の180分間、血漿H₂S濃度のわずかではあるが一貫した上昇が認められた。図16は、緩衝液中における化合物IIまたは化合物XVIIの培養により、それぞれ等量のADT-OHまたはTBZに比べ、有意に多くのH₂Sが放出された。同様に、肝臓ホモジネートで培養した場合、化合物IIおよび化合物XVIIの方がADT-OHまたはTBZよりも多くのH₂S放出が認められた。

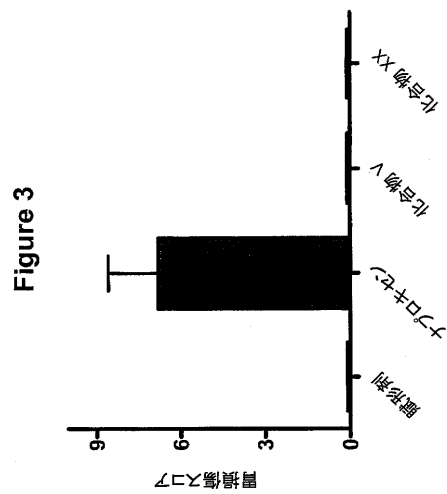
【図 1】



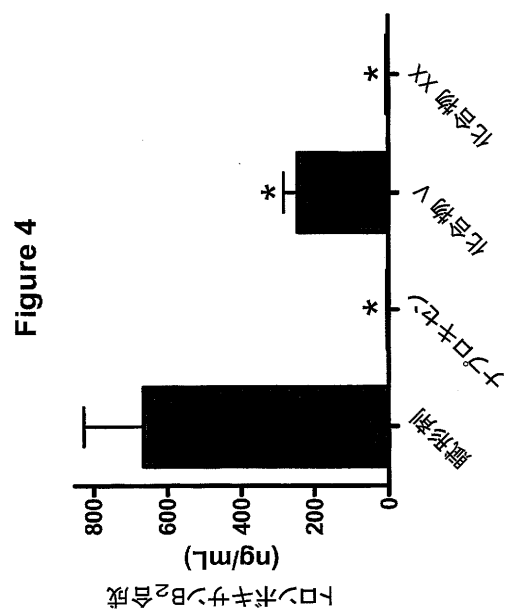
【図 2】



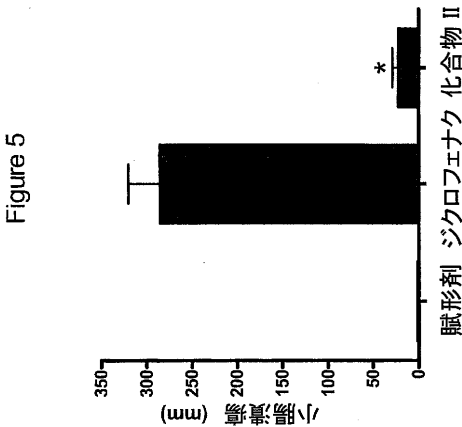
【図 3】



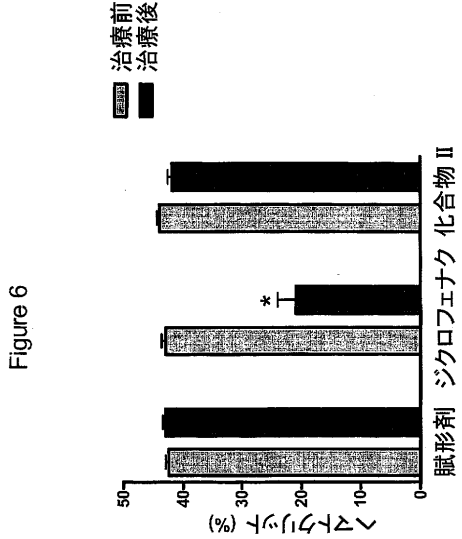
【図 4】



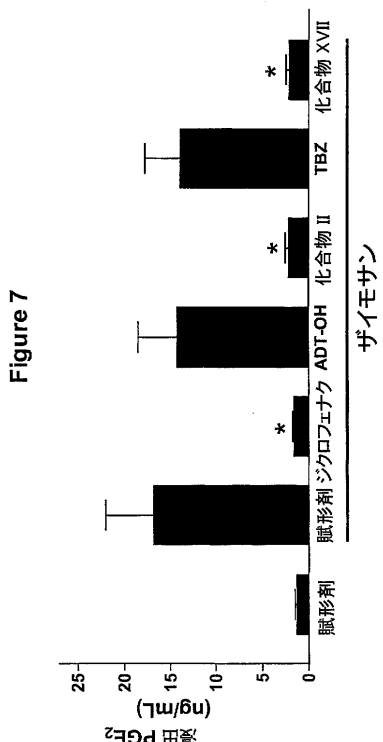
【図 5】



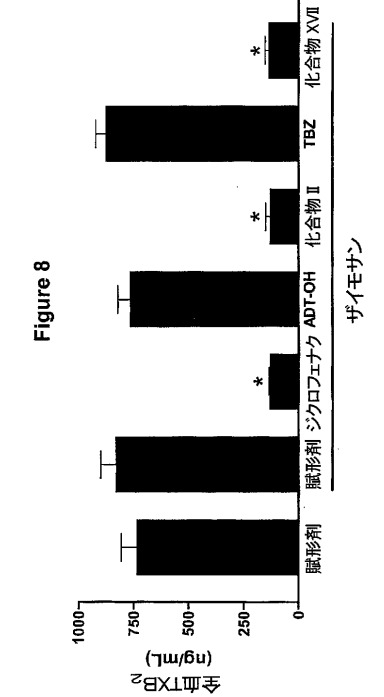
【図 6】



【図 7】

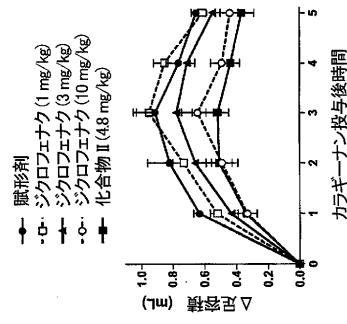


【図 8】



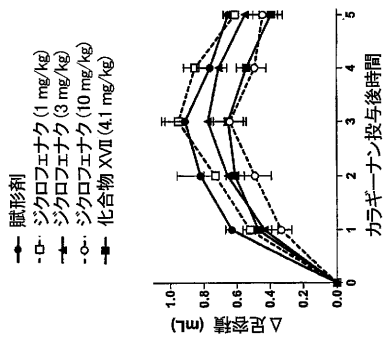
【図 9】

Figure 9



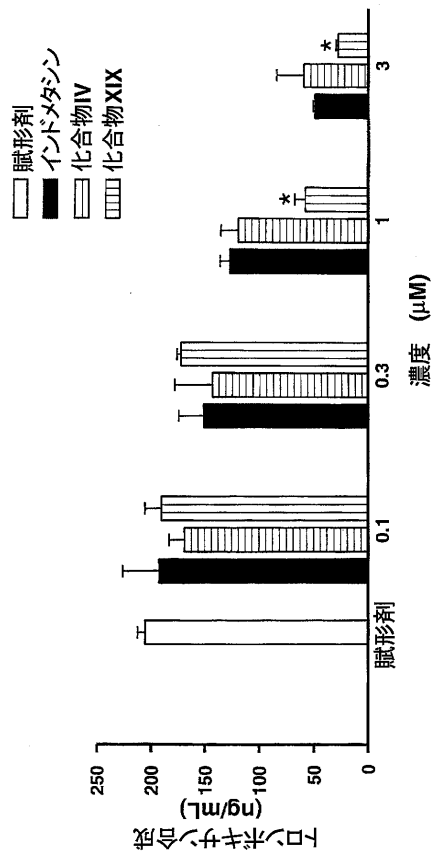
【図 10】

Figure 10



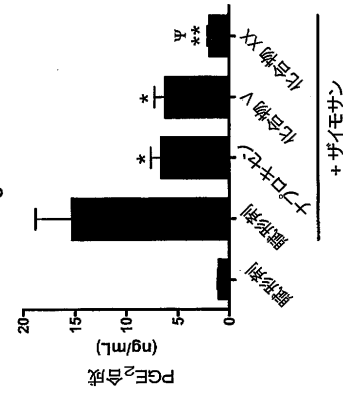
【図 11】

Figure 12



【図 12】

Figure 11



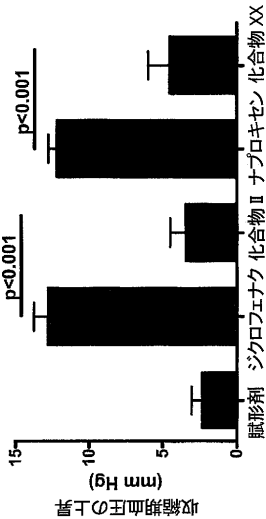
【図 13】

Figure 13



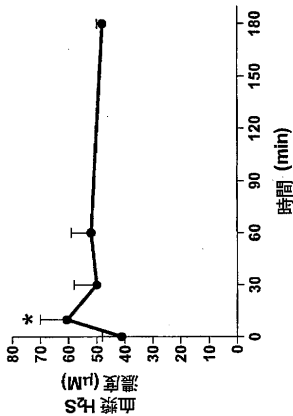
【図 1 4】

Figure 14



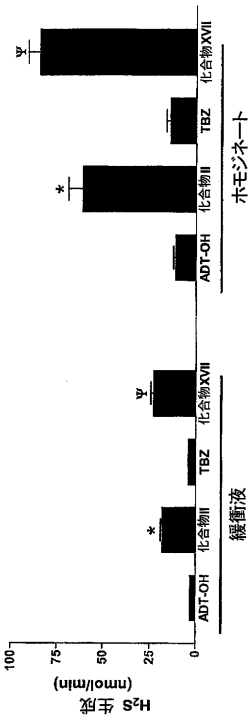
【図 1 5】

Figure 15



【図 1 6】

Figure 16



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/216	(2006.01)	A 6 1 K	31/216
A 6 1 K	31/404	(2006.01)	A 6 1 K	31/404
C 0 7 D	409/12	(2006.01)	C 0 7 D	409/12
C 0 7 D	209/26	(2006.01)	C 0 7 D	209/26
A 6 1 K	31/26	(2006.01)	A 6 1 K	31/26

(72)発明者 シリノ、ギウゼッペ

イタリア国、ネーブルズ、アイー８０１２３、ピア エス、 パオロ エー ビラノバ １１

(72)発明者 サンタガーダ、ビンセンゾ

イタリア国、コセンザ、アイー８７０７０、４０ セルチアラ、コルソ ウンベルト １

(72)発明者 カリエンド、ギウゼッペ

イタリア国、ナポリ、アイー８００３４、マリグリアノ、コルソ ビットリオ エマニュエル １
１１ ２４１ビー

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第２００６／０３７６２３ (WO, A 1)

特表２００９－５４３８１１ (JP, A)

特表２００８－５４２２０９ (JP, A)

特表２００２－５４１２３３ (JP, A)

欧州特許出願公開第０１６４５２８８ (EP, A 1)

欧州特許出願公開第０１６３０１６４ (EP, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 C ３ ２ ７／０ ０

A 6 1 K ３ １／０ ０

C 0 7 C ３ ３ １／０ ０

C 0 7 D ２ ０ ９／０ ０

C 0 7 D ３ ３ ９／０ ０

C 0 7 D ４ ０ ９／０ ０

C A p l u s／REG I S T R Y (STN)