

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 2 月 10 日 (10.02.2005)

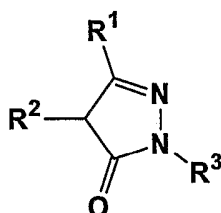
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/012255 A1

- (51) 国際特許分類: **C07D 231/22, A61K**
31/4152, A61P 19/02, 29/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/011384
- (22) 国際出願日: 2004 年 8 月 2 日 (02.08.2004)
- (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2003-205352 2003 年 8 月 1 日 (01.08.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱ウェルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5410046 大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目 6 番 9 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 有井 薫 (ARII, Kaoru) [JP/JP]; 〒7800972 高知県高知市中万々 2 8 2 番地 3 7 Kochi (JP). 公文 義雄 (KUMON, Yoshitaka) [JP/JP]; 〒7818121 高知県高知市葛島 4 丁目 1 0 - 1 2 Kochi (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目 8 番 7 号 京橋日殖ビル 8 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (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
- 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。

(54) Title: REMEDY FOR INFLAMMATORY JOINT DISEASES

(54) 発明の名称: 炎症性関節疾患の治療剤



(I)

(57) Abstract: It is intended to provide a drug for inhibiting the proliferation and/or migration of synovial cells and a drug for treating and/or preventing inflammatory joint diseases. Namely, a drug for inhibiting the proliferation and/or migration of synovial cells and a drug for treating and/or preventing inflammatory joint diseases comprising, as the active ingredient, a pyrazolone derivative represented by the following general formula (I): (I) its physiologically acceptable salt or a hydrate or a solvate thereof.

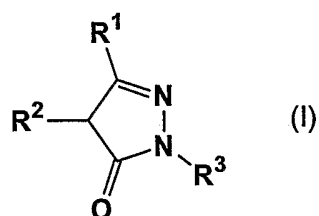
[続 葉 有]

WO 2005/012255 A1



(57) 要約:

本発明の目的は、滑膜細胞の増殖及び／又は遊走を抑制するための薬剤、並びに炎症性関節疾患の治療及び／又は予防のための医薬を提供することである。本発明によれば、下記式（I）:



で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む、滑膜細胞の増殖及び／又は遊走を抑制するための薬剤、並びに炎症性関節疾患の治療及び／又は予防のための医薬が提供される。

明細書

炎症性関節疾患の治療剤

技術分野

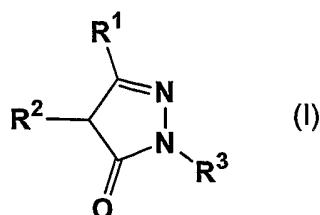
本発明は、ピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む、滑膜細胞の増殖及び／又は遊走を抑制するための薬剤、並びに炎症性関節疾患の治療及び／又は予防のための医薬に関する。

背景技術

関節リウマチ、変形性関節症及び感染や外傷に起因する関節炎等を含む炎症性関節疾患は、関節滑膜の炎症を介して軟骨や骨の破壊を惹起する。炎症滑膜には、血管新生、リンパ球浸潤、並びに滑膜細胞の増殖及び活性化が認められる。特に、関節リウマチの病態の形成には、関節局所の滑膜細胞の増殖や遊走が重要であると考えられている。滑膜細胞の増殖や遊走には、炎症性サイトカイン (Arend WP, et al., Arthritis Rheum 1995; 138: 151-60) や酸化ストレス (Ozturk HS, et al., Rheumatol Int 1999; 19(1-2):35-7、Firestein GS, et al., J Clin Invest 1995; 96:1631-8、及び Winrow VR, et al., Br Med Bull 1993; Jul; 49(3):506-22) の関与が示唆されている。

関節性疾患の治療のためにはヒアルロン酸ナトリウムが有効であることが知られており、また、亜鉛が関節炎の治療のために有効であることも知られている。ヒアルロン酸ナトリウムは生物適合性及び流動特性が好適であるため、炎症性関節疾患の治療に使用されているが、滑膜細胞の増殖や活性化に対する抑制効果は実質的に認められない。また、亜鉛についても十分な治療効果は得られていない。

一方、下記式 (I) :



(式中、 R^1 は水素原子、アリール、炭素数1～5のアルキル又は総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキルを表し、 R^2 は、水素原子、アリールオキシ、アリールメルカプト、炭素数1～5のアルキル又は炭素数1～3のヒドロキシアルキルを表し、あるいは、 R^1 及び R^2 は、共同して炭素数3～5のアルキレンを表し、 R^3 は水素原子、炭素数1～5のアルキル、炭素数5～7のシクロアルキル、炭素数1～3のヒドロキシアルキル、ベンジル、ナフチル又はフェニル、又は炭素数1～5のアルコキシ、炭素数1～3のヒドロキシアルキル、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル、炭素数1～3のアルキルメルカプト、炭素数1～4のアルキルアミノ、総炭素数2～8のジアルキルアミノ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、カルボキシル、シアノ、水酸基、ニトロ、アミノ、及びアセトアミドからなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニルを表す。)で表されるピラゾロン誘導体については、医薬の用途として、脳機能正常化作用(特公平5-31523号公報)、過酸化脂質生成抑制作用(特公平5-35128号公報)、抗潰瘍作用(特開平3-215425号公報)、血糖上昇抑制作用(特開平3-215426号公報)、心筋炎の予防及び／又は治療作用(特開2004-137253号公報)、脾疾患の予防及び／又は治療作用(特開2004-143149号公報)及び炎症性腸疾患の予防及び／又は治療作用(WO2004/022543号公報)等が知られている。

また、上記式(I)で示されるいくつかの化合物は抗炎症作用を有していることが知られている(Izvestiya Timiryazevskoi Sel'sk Khozyaistvennoi Akademii, 1968, (5), 210-14)。しかしながら、これらの化合物の抗炎症作用は以下に示すようにアミノピリンやフェニルブタゾンと比較して弱い。約0.2 mmol/kg 腹腔内投与時の炎症抑制率はアミノピリン46%、フェニルブタゾン49%に

対し、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾロン-5-オン 32.6%、3-メチル-1-ベンジル-2-ピラゾロン-5-オン 27.6%、1-フェニル-2-ピラゾロン-5-オン 36.2%である。

また、上記式(I)の化合物のうち、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンを有効成分とする製剤は、2001年6月以来、脳保護剤（一般名「エダラボン」、商品名「ラジカット」：三菱ウェルファーマ株式会社製造・販売）として上市されている。この「エダラボン」は、活性酸素に対して高い反応性を有することが報告されている（Kawai, H., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 281(2), 921, 1997; 及び Wu, TW. et al., Life Sci, 67(19), 2387, 2000）。このように、エダラボンは活性酸素をはじめとする種々のフリーラジカルを消去することで、細胞障害などを防ぐ働きをするフリーラジカルスカベンジャーである。しかしながら、滑膜細胞の増殖に対するエダラボンの影響、並びに関節リウマチ等の炎症性関節疾患に対するエダラボンの有効性についてはこれまで報告がない。

[特許文献1] 特公平5-31523号公報

[特許文献2] 特公平5-35128号公報

[特許文献3] 特開平3-215425号公報

[特許文献4] 特開平3-215426号公報

[特許文献5] 特開2004-137253号公報

[特許文献6] 特開2004-143149号公報

[特許文献7] WO2004/022543号公報

[非特許文献1] Arend WP, et al., Arthritis Rheum 1995; 138: 151-60

[非特許文献2] Ozturk HS, et al., Rheumatol Int 1999;19(1-2):35-7

[非特許文献3] Firestein GS, et al., J Clin Invest 1995;96:1631-8

[非特許文献4] Winrow VR, et al., Br Med Bull 1993; Jul; 49(3):506-22

[非特許文献5] Izvestiya Timiryazevskoi Sel'skhozyaistvennoi Akademii, 1968, (5), 210-14

[非特許文献6] Kawai, H., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 281(2), 921,

1997

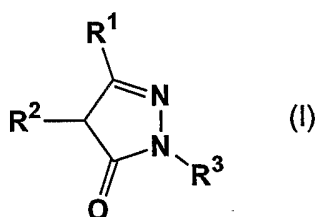
[非特許文献 7] Wu, TW. et al., Life Sci, 67(19), 2387, 2000

発明の開示

本発明の課題は、滑膜細胞の増殖及び／又は遊走を抑制するための薬剤、並びに炎症性関節疾患の治療及び／又は予防のための医薬を提供することにある。

本発明者らは、上記課題を解決することを目的として、式 (I) で示されるピラズロン誘導体を用いて、ヒト滑膜細胞の増殖能及び遊走能に及ぼす影響について検討した。その結果、上記ピラズロン誘導体の投与により、ヒト滑膜細胞の増殖及び遊走を抑制できることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明によれば、下記式 (I)：



(式中、R¹は、水素原子、アリール基、炭素数 1～5 のアルキル基又は総炭素数 3～6 のアルコキシカルボニルアルキル基を表し；R²は、水素原子、アリーロキシ基、アリールメルカプト基、炭素数 1～5 のアルキル基又は炭素数 1～3 のヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、R¹及びR²は、共同して炭素数 3～5 のアルキレン基を表し；R³は、水素原子、炭素数 1～5 のアルキル基、炭素数 5～7 のシクロアルキル基、炭素数 1～3 のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基、フェニル基、又は炭素数 1～5 のアルキル基、炭素数 1～5 のアルコキシ基、炭素数 1～3 のヒドロキシアルキル基、総炭素数 2～5 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1～3 のアルキルメルカプト基、炭素数 1～4 のアルキルアミノ基、総炭素数 2～8 のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる 1～3 個の置換基で

置換されたフェニル基を表す。)

で示されるピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む、滑膜細胞の増殖及び／又は遊走を抑制するための薬剤が提供される。

本発明の好ましい態様によれば、式 (I) で示されるピラズロン誘導体は、3-メチルー1-フェニルー2-ピラズリン-5-オンである。

本発明の別の側面によれば、上記式 (I) で示されるピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む、炎症性関節疾患の治療及び／又は予防のための医薬が提供される。

本発明の好ましい態様によれば、上記医薬は、式 (I) で示されるピラズロン誘導体の血漿中未変化体濃度の最大値 C_{max} が $15 \sim 3000 \text{ ng/ml}$ となるように投与される。

本発明の好ましい態様によれば、式 (I) で示されるピラズロン誘導体が3-メチルー1-フェニルー2-ピラズリン-5-オンである。

本発明の好ましい態様によれば、炎症性関節疾患は、滑膜細胞の増殖及び／又は遊走に起因する疾患である。

本発明の好ましい態様によれば、炎症性関節疾患は、関節リウマチ、変形性関節症、感染性関節炎又は外傷性関節炎である。

本発明のさらに別の局面によれば、上記式 (I) で示されるピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の有効量をヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む、滑膜細胞の増殖及び／又は遊走を抑制する方法が提供される。

本発明のさらに別の局面によれば、上記式 (I) で示されるピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む、炎症性関節疾患の治療及び／又は予防する方法が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、滑膜細胞の増殖及び／又は遊走を抑制する

ための薬剤の製造のための式 (I) で示されるピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の使用が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、炎症性関節疾患の治療及び／又は予防のための医薬の製造のための式 (I) で示されるピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の使用が提供される。

図面の簡単な説明

図 1 は、IL-1 β 刺激による滑膜細胞増殖に及ぼすエダラボンの用量依存性効果 (n=13) を測定した結果 (平均 $\pm$ SE) を示す。

* : P<0.01、** : P<0.001、*** : P<0.0001

† : P<0.001

図 2 は、IL-1 β 刺激による滑膜細胞遊走に及ぼすエダラボンの用量依存性効果 (n=10) を測定した結果 (平均 $\pm$ SD) を示す。

* : P<0.05 vs エダラボン 0M / IL-1 β 0 ng/ml

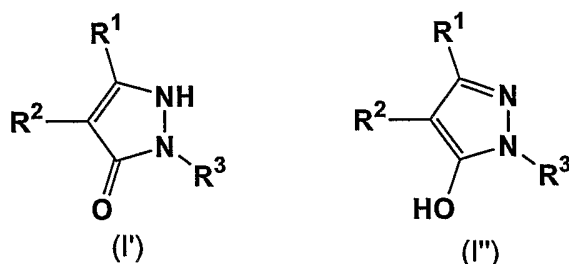
: P<0.05 vs エダラボン 0M / IL-1 β 10 ng/ml

発明を実施するための最良の形態

本発明による滑膜細胞の増殖及び／又は遊走を抑制するための薬剤、並びに本発明による炎症性関節疾患の治療及び／又は予防のための医薬（以下、これらを総称して、本発明の薬剤と称する）は、本明細書に定義する式 (I) で示されるピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を含む。

本発明で用いる式 (I) で示される化合物は、互変異性により、以下の式 (I') 又は (I'') で示される構造をもとりうる。本明細書の式 (I) には、便宜上、互変異性体のうちの 1 つを示したが、当業者には下記の互変異性体の存在は自明である。本発明の薬剤の有効成分としては、下記の式 (I') 又は (I'') で表され

る化合物若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を用いてもよい。



式 (I) において、R¹の定義におけるアリール基は単環性又は多環性アリール基のいずれでもよい。例えば、フェニル基、ナフチル基などのほか、メチル基、ブチル基などのアルキル基、メトキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基、塩素原子などのハロゲン原子、又は水酸基等の置換基で置換されたフェニル基等が挙げられる。アリール部分を有する他の置換基（アリールオキシ基など）におけるアリール部分についても同様である。

R¹、R²及びR³の定義における炭素数1～5のアルキル基は直鎖状、分枝鎖状のいずれでもよい。例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基等が挙げられる。アルキル部分を有する他の置換基（アルコキシカルボニルアルキル基）におけるアルキル部分についても同様である。

R¹の定義における総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、メトキシカルボニルプロピル基等が挙げられる。

R²の定義におけるアリールオキシ基としては、p-メチルフェノキシ基、p-メトキシフェノキシ基、p-クロロフェノキシ基、p-ヒドロキシフェノキシ基等が挙げられ、アリールメルカプト基としては、フェニルメルカプト基、p-メチルフェニルメルカプト基、p-メトキシフェニルメルカプト基、p-クロロフェニルメルカプト基、p-ヒドロキシフェニルメルカプト基等が挙げられる。

R²及びR³の定義における炭素数 1~3 のヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等が挙げられる。R³の定義における炭素数 5~7 のシクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

R³の定義において、フェニル基の置換基における炭素数 1~5 のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基等が挙げられ、総炭素数 2~5 のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられ、炭素数 1~3 のアルキルメルカプト基としては、メチルメルカプト基、エチルメルカプト基、プロピルメルカプト基等が挙げられ、炭素数 1~4 のアルキルアミノ基としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等が挙げられ、総炭素数 2~8 のジアルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基等が挙げられる。

本発明の薬剤の有効成分として好適に用いられる化合物 (I) として、例えば、以下に示す化合物が挙げられる。

- 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン；
- 3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン；
- 3-メチル-1-(3-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン；
- 3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン；
- 3-メチル-1-(3,4-ジメチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン；
- 1-(4-エチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；
- 3-メチル-1-(4-プロピルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン；
- 1-(4-ブチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；
- 1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；
- 1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン；

ーオン；

1－（2－メトキシフェニル）－3－メチル－2－ピラゾリン－5－オン；

1－（3－メトキシフェニル）－3－メチル－2－ピラゾリン－5－オン；

1－（4－メトキシフェニル）－3－メチル－2－ピラゾリン－5－オン；

1－（3，4－ジメトキシフェニル）－3－メチル－2－ピラゾリン－5－オン；

1－（4－エトキシフェニル）－3－メチル－2－ピラゾリン－5－オン；

3－メチル－1－（4－プロポキシフェニル）－2－ピラゾリン－5－オン；

1－（4－ブトキシフェニル）－3－メチル－2－ピラゾリン－5－オン；

1－（2－クロロフェニル）－3－メチル－2－ピラゾリン－5－オン；

1－（3－クロロフェニル）－3－メチル－2－ピラゾリン－5－オン；

1－（4－クロロフェニル）－3－メチル－2－ピラゾリン－5－オン；

1－（3，4－ジクロロフェニル）－3－メチル－2－ピラゾリン－5－オン；

1－（4－ブromoフェニル）－3－メチル－2－ピラゾリン－5－オン；

1－（4－フルオロフェニル）－3－メチル－2－ピラゾリン－5－オン；

1－（3－クロロ－4－メチルフェニル）－3－メチル－2－ピラゾリン－5－オン；

1－（3－メチルメルカプトフェニル）－3－メチル－2－ピラゾリン－5－

オン；

1－（4－メチルメルカプトフェニル）－3－メチル－2－ピラゾリン－5－

オン；

4－（3－メチル－5－オキソ－2－ピラゾリン－1－イル）安息香酸；

1－（4－エトキシカルボニルフェニル）－3－メチル－2－ピラゾリン－5－オン；

1－（4－ニトロフェニル）－3－メチル－2－ピラゾリン－5－オン；

3－エチル－1－フェニル－2－ピラゾリン－5－オン；

1－フェニル－3－プロピル－2－ピラゾリン－5－オン；

- 1, 3-ジフェニル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 3-フェニル-1-(p-トリル)-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1-(4-クロロフェニル)-3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 3, 4-ジメチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 4-イソブチル-3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 4-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 3-メチル-4-フェノキシ-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 3-メチル-4-フェニルメルカプト-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 3, 3', 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2-フェニル-2H-インダゾール-3-オン ;
- 3-(エトキシカルボニルメチル)-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1, 3-ジメチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1-エチル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1-ブチル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1-(2-ヒドロキエチル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1-シクロヘキシル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1-ベンジル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1-(α -ナフチル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1-メチル-3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1-(4-ブチルフェニル)-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;

- 1- (4-メトキシフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (4-ブトキシフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (4-クロロフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (4-ヒドロキシフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (2-ヒドロキシフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (3-ヒドロキシフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (4-ヒドロキシフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (3, 4-ヒドロキシフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (4-ヒドロキシフェニル) - 3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (4-ヒドロキシメチルフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (4-アミノフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (4-メチルアミノフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (4-エチルアミノフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (4-ブチルアミノフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (4-ジメチルアミノフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ;
- 1- (アセトアミドフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン ; 及び
- 1- (4-シアノフェニル) - 3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン

本発明の薬剤の有効成分としては、式 (I) で表される遊離形態の化合物のほか、生理学的に許容される塩を用いてもよい。生理学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、臭化水素塩、リン酸等の鉱酸との塩；メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、酢酸、グリコール酸、グルクロン酸、マ

レイン酸、フマル酸、シュウ酸、アスコルビン酸、クエン酸、サリチル酸、ニコチン酸、酒石酸等の有機酸との塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩；マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属との塩；アンモニア、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、N, N-ビス（ヒドロキシエチル）ピペラジン、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、エタノールアミン、N-メチルグルタミン、L-グルタミン等のアミンとの塩が挙げられる。また、グリシンなどのアミノ酸との塩を用いてもよい。

本発明の薬剤の有効成分としては、上記式（I）で表される化合物若しくはその生理学的に許容される塩の水和物、又は上記式（I）で表される化合物若しくはその生理学的に許容される塩の溶媒和物を用いてもよい。溶媒和物を形成する有機溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどを例示することができる。また、上記式（I）で表される化合物は、置換基の種類により1以上の不斉炭素を有する場合があり、光学異性体又はジアステレオ異性体などの立体異性体が存在する場合がある。本発明の薬剤の有効成分としては、純粋な形態の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などを用いてもよい。

式（I）で表される化合物はいずれも公知の化合物であり、特公平5-31523号公報などに記載された方法により当業者が容易に合成できる。

本発明の薬剤の投与量は特に限定されないが、通常は、有効成分である式（I）で示される化合物の血漿中未変化体濃度の最大値 C_{max} が $15 \sim 3000 \text{ ng/ml}$ 、好ましくは $15 \sim 2000 \text{ ng/ml}$ 、より好ましくは $15 \sim 1300 \text{ ng/ml}$ となるように投与する。このような血漿中未変化体濃度を得るためには、式（I）で示される化合物を経口投与の場合には一回あたり $0.1 \sim 1000 \text{ mg/kg}$ 体重、好ましくは一回あたり $0.5 \sim 50 \text{ mg/kg}$ 体重、より好ましくは一回あたり $0.5 \sim 30 \text{ mg/kg}$ 体重、非経口投与の場合には一回あたり $0.01 \sim 100 \text{ mg/kg}$ 体重、好ましくは一回あたり $0.01 \sim 10 \text{ mg/kg}$ 体重、より好ましくは一回あたり $0.1 \sim 10 \text{ mg/kg}$ 体重投与すればよい。上記投与量は1日1回又は2～3回投与するのが好ましく、

年齢、病態、症状により適宜増減してもよい。

本発明の薬剤としては、上記式（I）で表される化合物若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物をそのまま投与してもよいが、一般的には、有効成分である上記の物質と薬理学的及び製剤学的に許容される添加物を含む医薬組成物を調製して投与することが好ましい。

薬理学的及び製剤学的に許容しうる添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を用いることができる。

経口投与に適する医薬組成物には、添加物として、例えば、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤又は崩壊補助剤；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、ポリビニルピロリドン、又はゼラチン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、ポリエチレングリコール又は酸化チタン等のコーティング剤；ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水、又はハードファット等の基剤を用いることができる。

注射あるいは点滴用に適する医薬組成物には、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等の水性あるいは用時溶解型注射剤を構成しうる溶解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等の等張化剤；無機酸、有機酸、無機塩基又は有機塩基等のpH調節剤等の添加物を用いることができる。

本発明の薬剤の形態は特に限定されず、当業者に利用可能な種々の形態をとることができる。経口投与に適する薬剤として、例えば、固体の製剤用添加物を用いて錠剤、散剤、顆粒剤、硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、又はトローチ剤などを調製することができ、液状の製剤用添加物を用いてシロップ剤、乳剤、軟ゼラチ

ンカプセル剤などを調製することができる。また、非経口投与に適する薬剤として、注射剤、点滴剤、吸入剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤などを調製することができる。なお、上記の式（I）の化合物を有効成分とする脳保護剤（点滴剤）が、すでに臨床において使用されているので（一般名「エダラボン」、商品名「ラジカット」：三菱ウェルファーマ株式会社製造・販売）、本発明の薬剤において上記市販製剤をそのまま用いることができる。

本発明の薬剤の投与経路は特に限定されず、経口的又は非経口的に投与することができる。非経口投与の投与経路も特に限定されず、静脈内、筋肉内、皮内、皮下に注射投与することができる。

本発明の薬剤は、炎症性関節疾患の発症に先立って予防的に投与しておくこともできる。また、炎症性関節疾患を発症した患者に対しては、症状の悪化の防止ないしは症状の軽減などを目的として、本発明の薬剤を該患者に投与することができる。

本発明の薬剤の投与対象となる炎症性関節疾患は最も広義に解釈され、好ましくは滑膜細胞の増殖及び／又は遊走に起因する疾患であり、例えば、関節リウマチ、変形性関節症又は感染や外傷に起因する感染性関節炎や外傷性関節炎等が挙げられる。炎症性関節疾患は、滑膜細胞の増殖と活性化により惹起されと考えられている。活性化された滑膜細胞はサイトカイン、プロスタグランジン、組織破壊酵素などのケミカルメディエーターを産生し、軟骨や骨の破壊を引き起こし、関節の炎症を生じさせる。関節リウマチ、変形性関節症、及び感染や外傷患者から採取した滑膜細胞はインビトロにおいて増殖するが、これらの滑膜細胞の増殖及び遊走は、本発明で用いる式（I）で示されるピラズロン誘導体により抑制することができる。滑膜細胞の増殖や遊走を抑制することができれば、関節リウマチなどの炎症性関節疾患の対症的な治療が可能である。従って、式（I）で示されるピラズロン誘導体は、関節リウマチ、変形性関節症又は感染性あるいは外傷性関節炎等の炎症性関節疾患の治療及び／又は予防のために有用である。

実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明は下記の実施例により限定されるものではない。

合成例：3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オン（以下、エダラボンと称す）の合成

エタノール50ml中にアセト酢酸エチル13.0g及びフェニルヒドラジン10.8gを加え、3時間還流攪拌した。反応液を放冷後、析出した結晶をろ取り、エタノールより再結晶して、表題の化合物11.3gを無色結晶として得た。

収率 67%

融点 127.5～128.5℃

実施例1：

ヒト培養滑膜細胞は関節リウマチ患者より得た。即ち、関節リウマチ患者の膝関節人工関節置換術の際に、患者の同意を得た後、採取した滑膜を培養し（Kumon Y, et al., J Rheumatol 1999;26:785-90）、これを用いて以下の実験（1）及び（2）を行った。

（1）細胞増殖能に及ぼすエダラボンの影響の検討

96穴培養プレートを用いて細胞増殖能を検討した。培養滑膜細胞 8×10^3 個/ウェルを96穴培養プレートに播種し、培養プレートに細胞が固着した後、図1に示す各種濃度のエダラボンとIL-1 β を添加し、37℃でインキュベーションした（合計100 μ l）。細胞増殖能の評価は、TetraColor ONE Cell Proliferation Assay System（生化学工業より購入）を用いて行った。プレート中のサンプル100 μ lにTetraColor ONE 試薬10 μ lを加え、37℃で120分間インキュベーションした後、波長450nm（対照波長600nm）にて吸光度を測定し、以下の（A）及び（B）を比較検討した。

(A) エダラボンの細胞増殖に及ぼす時間依存性効果（培養0、24、48、72時間後に測定）

エダラボン非投与群では培養24時間後より有意な滑膜細胞の増殖反応（ $p < 0.0001$ ）が認められたが、エダラボン（ $1 \times 10^{-5} \text{M}$ ）投与群では培養24時間後には有意な細胞増殖反応がみられず、培養48時間後より有意な細胞増殖反応（ $p < 0.0001$ ）が認められた。また、培養24、48、72時間のすべての時点において、エダラボン非投与群の細胞数は、エダラボン投与群の細胞数に比し有意に増加していた。なお、エダラボン投与により細胞数の減少はみられなかった。

(B) エダラボンの細胞増殖に及ぼす用量依存性効果（培養48時間後に測定）

エダラボンの細胞増殖に及ぼす用量依存性効果を測定した結果を図1に示す。IL-1 β 刺激による滑膜増殖反応は、IL-1 β 濃度0.01、0.1及び1 ng/mlの範囲では用量依存を認めた。また、エダラボンの増殖抑制効果は用量依存性であったが、エダラボン濃度 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ から増殖抑制効果を認めた。

(2) 滑膜細胞の遊走能に及ぼすエダラボンの影響の検討

24穴培養プレートとケモタキセル（ポアサイズ8 μm 、クラボウ）を用いて細胞遊走能（走化性）を検討した。ケモタキセルを24穴培養プレート内に設置し、ケモタキセル内に培養滑膜細胞 5×10^4 個を播種した。上層チャンバーにエダラボン、下層チャンバーには走化性物質であるIL-1 β を入れて37℃で18時間培養し、ケモタキセルのポアを通り抜けて遊走してきた細胞数を共焦点レーザー顕微鏡を用いて計測し、遊走の指標とした。測定結果を図2に示す。

IL-1 β 濃度10 ng/ml刺激下で、培養滑膜細胞の遊走能は有意に増加したが、この遊走はエダラボン濃度 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ により有意に抑制された。

(3) まとめ

式(1)で示されるピラズロン誘導体は既に述べたように約0.2 mmol/kg投与において抗炎症作用を有していることが知られている。エダラボンを例

にとると、抗炎症作用を発現することが知られている 0.2 mmol/kg (34.8 mg/kg) を腹腔内投与した時の血漿中未変化体濃度の最大値 C_{max} は、 3000 ng/ml 以上と推定される (10 mg/kg 腹腔内投与時の血漿中未変化体濃度の最大値 C_{max} は約 2900 ng/ml である)。一方、細胞増殖抑制効果は $1 \times 10^{-6} \text{ M}$ (174.2 ng/ml)、滑膜細胞遊走抑制効果は $1 \times 10^{-7} \text{ M}$ (17.4 ng/ml) 以上で発現している。これらの濃度を比較すると、抗炎症作用を示すことが知られている濃度は細胞増殖抑制効果を示す濃度の17倍以上であるため、式(1)で示されるピラズロン誘導体はこの誘導体が有する抗炎症作用に関係なく、炎症性関節疾患を治療及び／又は予防しうるものと考えられる。

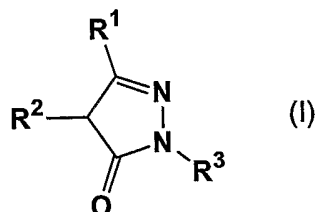
産業上の利用可能性

式(I)で示されるピラズロン誘導体は、滑膜細胞の増殖及び／又は遊走を効果的に抑制することができ、炎症性関節疾患の治療及び／又は予防のための医薬として有用である。

本出願が主張する優先権の基礎となる出願である特願2003-205352の明細書に記載の内容は全て、本明細書の開示の一部として本明細書中に引用により取り込むものとする。

請求の範囲

1. 下記式 (I) :

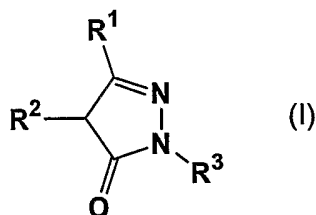


(式中、 R^1 は、水素原子、アリール基、炭素数1～5のアルキル基又は総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を表し； R^2 は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数1～5のアルキル基又は炭素数1～3のヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、 R^1 及び R^2 は、共同して炭素数3～5のアルキレン基を表し； R^3 は、水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基、フェニル基、又は炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルメルカプト基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニル基を表す。)

で示されるピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む、滑膜細胞の増殖及び／又は遊走を抑制するための薬剤。

2. 式 (I) で示されるピラズロン誘導体が3-メチルー1-フェニルー2-ピラズリン-5-オンである請求項1に記載の薬剤。

3. 下記式 (I) :

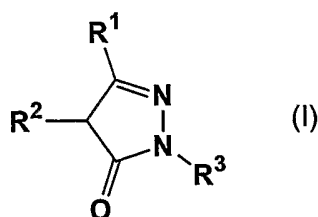


(式中、 R^1 は、水素原子、アリール基、炭素数1～5のアルキル基又は総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を表し； R^2 は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数1～5のアルキル基又は炭素数1～3のヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、 R^1 及び R^2 は、共同して炭素数3～5のアルキレン基を表し； R^3 は、水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基、フェニル基、又は炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルメルカプト基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニル基を表す。)

で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の有効量をヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む、滑膜細胞の増殖及び／又は遊走を抑制する方法。

4. 式(I)で示されるピラゾロン誘導体が3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンである請求項3に記載の方法。

5. 滑膜細胞の増殖及び／又は遊走を抑制するための薬剤の製造のための、下記式(I)：

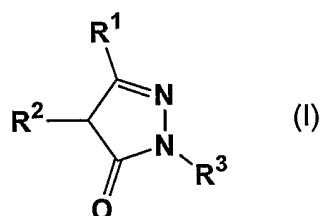


(式中、R¹は、水素原子、アリール基、炭素数1～5のアルキル基又は総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を表し；R²は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数1～5のアルキル基又は炭素数1～3のヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、R¹及びR²は、共同して炭素数3～5のアルキレン基を表し；R³は、水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基、フェニル基、又は炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルメルカプト基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシ基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニル基を表す。)

で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の使用。

6. 式(I)で示されるピラゾロン誘導体が3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンである請求項5に記載の使用。

7. 下記式(I)：



(式中、R¹は、水素原子、アリール基、炭素数1～5のアルキル基又は総炭素

数 3～6 のアルコキシカルボニルアルキル基を表し； R^2 は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数 1～5 のアルキル基又は炭素数 1～3 のヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、 R^1 及び R^2 は、共同して炭素数 3～5 のアルキレン基を表し； R^3 は、水素原子、炭素数 1～5 のアルキル基、炭素数 5～7 のシクロアルキル基、炭素数 1～3 のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基、フェニル基、又は炭素数 1～5 のアルキル基、炭素数 1～5 のアルコキシ基、炭素数 1～3 のヒドロキシアルキル基、総炭素数 2～5 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1～3 のアルキルメルカプト基、炭素数 1～4 のアルキルアミノ基、総炭素数 2～8 のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる 1～3 個の置換基で置換されたフェニル基を表す。)

で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む、炎症性関節疾患の治療及び／又は予防のための医薬。

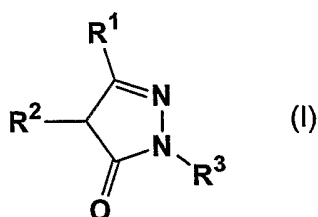
8. 式 (I) で示されるピラゾロン誘導体の血漿中未変化体濃度の最大値 C_{max} が $15 \sim 3000 \text{ ng/ml}$ となるように投与されることを特徴とする、請求項 7 に記載の医薬。

9. 式 (I) で示されるピラゾロン誘導体が 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンである請求項 7 又は 8 に記載の医薬。

10. 炎症性関節疾患が、滑膜細胞の増殖及び／又は遊走に起因する疾患である、請求項 7 から 9 の何れかに記載の医薬。

11. 炎症性関節疾患が、関節リウマチ、変形性関節症、感染性関節炎又は外傷性関節炎である、請求項 7 から 10 の何れかに記載の医薬。

12. 下記式 (I)：



(式中、 R^1 は、水素原子、アリール基、炭素数1～5のアルキル基又は総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を表し； R^2 は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数1～5のアルキル基又は炭素数1～3のヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、 R^1 及び R^2 は、共同して炭素数3～5のアルキレン基を表し； R^3 は、水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基、フェニル基、又は炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルメルカプト基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニル基を表す。)

で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む、炎症性関節疾患の治療及び／又は予防する方法。

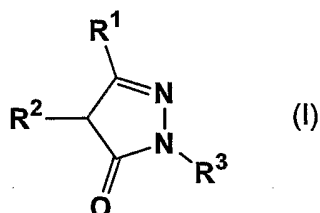
13. 式(I)で示されるピラゾロン誘導体の血漿中未変化体濃度の最大値 C_{max} が $15 \sim 3000 \text{ ng/ml}$ となるように投与されることを特徴とする、請求項12に記載の方法。

14. 式(I)で示されるピラゾロン誘導体が3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンである請求項12又は13に記載の方法。

15. 炎症性関節疾患が、滑膜細胞の増殖及び／又は遊走に起因する疾患である、請求項12から14の何れかに記載の方法。

16. 炎症性関節疾患が、関節リウマチ、変形性関節症、感染性関節炎又は外傷性関節炎である、請求項12から15の何れかに記載の方法。

17. 炎症性関節疾患の治療及び／又は予防のための医薬の製造のための下記式(I)：



(式中、R¹は、水素原子、アリール基、炭素数1～5のアルキル基又は総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を表し；R²は、水素原子、アリーロキシ基、アリールメルカプト基、炭素数1～5のアルキル基又は炭素数1～3のヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、R¹及びR²は、共同して炭素数3～5のアルキレン基を表し；R³は、水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数5～7のシクロアルキル基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基、フェニル基、又は炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルメルカプト基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニル基を表す。)

で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の使用。

18. 式(I)で示されるピラゾロン誘導体の血漿中未変化体濃度の最大値C_{max}が15～3000ng/mlとなるように投与されることを特徴とする、請求項17に記載の使用。

19. 式(I)で示されるピラゾロン誘導体が3-メチルー1-フェニルー

2-ピラゾリン-5-オンである請求項17又は18に記載の使用。

20. 炎症性関節疾患が、滑膜細胞の増殖及び／又は遊走に起因する疾患である、請求項17から19の何れかに記載の使用。

21. 炎症性関節疾患が、関節リウマチ、変形性関節症、感染性関節炎又は外傷性関節炎である、請求項17から20の何れかに記載の使用。

図 1

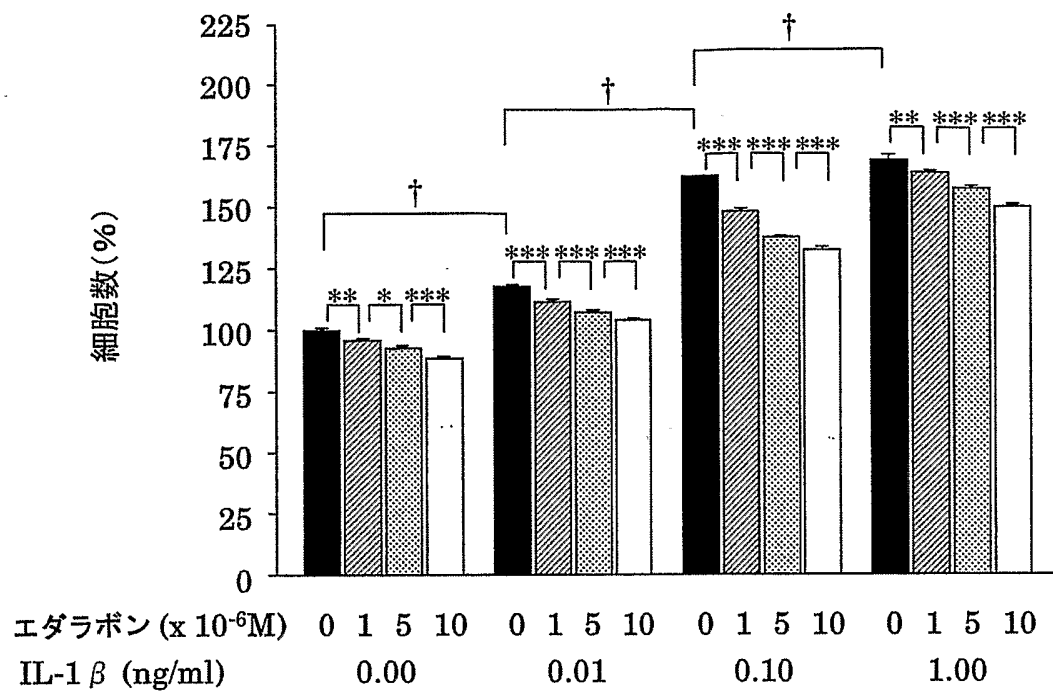
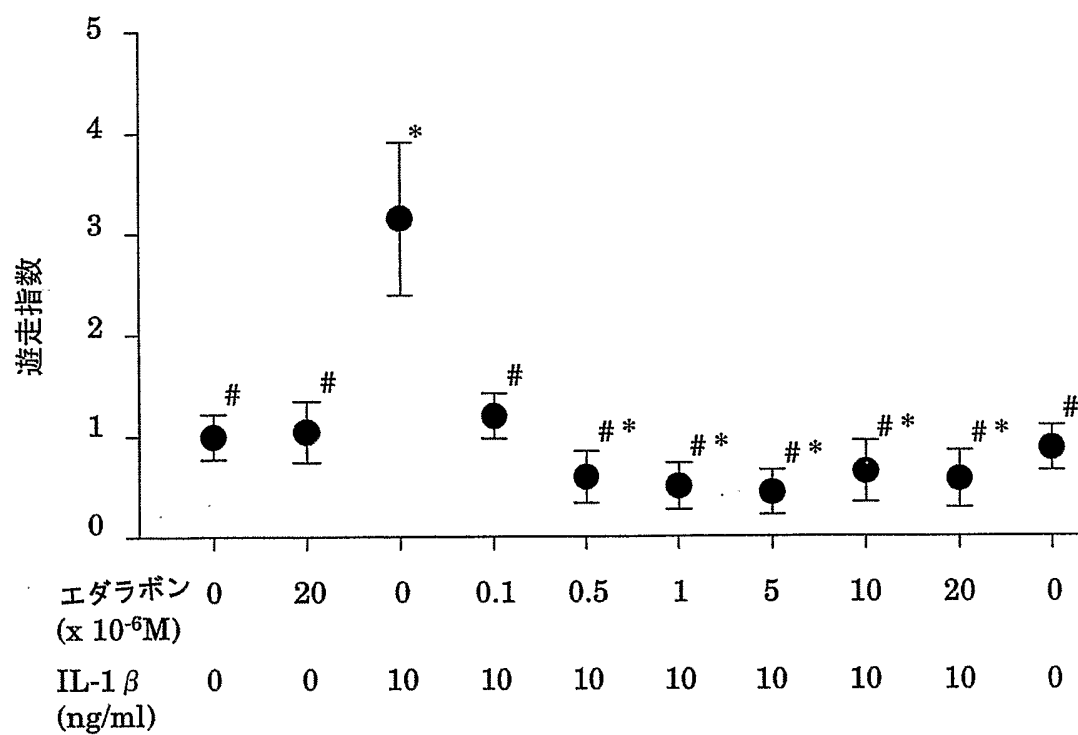


図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011384

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D231/22, A61K31/4152, A61P19/02, 29/00

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 C07D231/22, A61K31/4152, A61P19/02, 29/00

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), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	JP 2002-538143 A (Merck Patent GmbH.), 12 November, 2002 (12.11.02), & EP 1157010 A	1, 2, 5-11, 17-21.
X, Y	JP 2-229168 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 11 September, 1990 (11.09.90), (Family: none)	1, 2, 5-11, 17-21
X, Y	JP 2-229169 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 11 September, 1990 (11.09.90), (Family: none)	1, 2, 5-11, 17-21
Y	JP 10-218771 A (Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.), 18 August, 1998 (18.08.98), (Family: none)	1, 2, 5-11, 17-21



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 application or patent 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

"I" 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

01 October, 2004 (01.10.04)

Date of mailing of the international search report

26 October, 2004 (26.10.04)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011384

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2003-506368 A (BASF AG.), 18 February, 2003 (18.02.03), & EP 1218373 A	1, 2, 5-11, 17-21
Y	JP 59-141517 A (Bayer AG.), 14 August, 1984 (14.08.84), & EP 115789 A2	1, 2, 5-11, 17-21
Y	JP 62-149617 A (Mitsubishi Chemical Industries Ltd.), 03 July, 1987 (03.07.87), (Family: none)	1, 2, 5-11, 17-21
Y	JP 5-35128 A (Mitsubishi Kasei Corp.), 25 May, 1993 (25.05.93), & EP 208874 A1	1, 2, 5-11 17-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011384

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 3-4, 12-16

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 3 to 4 and 12 to 16 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D231/22, A61K31/4152, A61P19/02, 29/00

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. Cl⁷ C07D231/22, A61K31/4152, A61P19/02, 29/00

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), CAPLUS(STN), REGISTRY(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
X, Y	JP. 2002-538143 A (メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2002. 11. 12 & EP 1157010 A	1, 2, 5-11, 17-21
X, Y	JP 2-229168 A(武田薬品工業株式会社)1990. 09. 11 (ファミリーなし)	1, 2, 5-11, 17-21
X, Y	JP 2-229169 A(武田薬品工業株式会社)1990. 09. 11 (ファミリーなし)	1, 2, 5-11, 17-21
Y	JP 10-218771 A(石原産業株式会社)1998. 08. 18 (ファミリーなし)	1, 2, 5-11, 17-21
Y	JP 2003-506368 A(ハースアクチエンゲゼルシャフト)2003. 02. 18 & EP 1218373 A	1, 2, 5-11, 17-21

☒ 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

01. 10. 2004

国際調査報告の発送日

26.10.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

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)

渡辺 仁

4 P

8213

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	JP 59-141517 A (ハ イェル・アクチエンゲゼルシャフト) 1984. 08. 14 & EP 115789 A2	1, 2, 5-11, 17-21
Y	JP 62-149617 A (三菱化成工業株式会社) 1987. 07. 03 (ファミリーなし)	1, 2, 5-11, 17-21
Y	JP 5-35128 A (三菱化成株式会社) 1993. 05. 25 & EP 208874 A1	1, 2, 5-11, 17-21

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 3-4, 12-16 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 3-4, 12-16 は、人の身体の治療による処置方法であり、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。