

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2009年12月30日(30.12.2009)

PCT



(10) 国際公開番号

WO 2009/157398 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/4965 (2006.01) C07D 241/20 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2009/061287

(22) 国際出願日:

2009年6月22日(22.06.2009)

(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 2008-162640 2008年6月23日(23.06.2008) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 日本新薬株式会社(NIPPON SHINYAKU CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒6018550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 Kyoto (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 興井 隆
(KYOI, Takashi) [JP/JP]; 〒6100101 京都府城陽市平川長篠4-36 Kyoto (JP).(74) 代理人: 清水 尚人(SHIMIZU, Naoto); 〒6018550
京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社 知的財産部 Kyoto (JP).

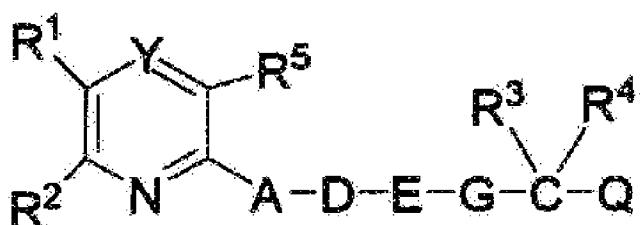
(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

(54) 発明の名称: 炎症性腸疾患治療剤



(1)

(57) **Abstract:** Disclosed is a therapeutic agent for inflammatory bowel disease. Disclosed is a therapeutic agent for inflammatory bowel disease which contains as an active ingredient a heterocyclic derivative represented by general formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. [EQUATION 1] In formula (1), R¹ and R², which can be the same or different, represent an optionally substituted aryl, R³ and R⁴, which can be the same or different, represent a hydrogen atom or alkyl, R⁵ represents a hydrogen atom, alkyl or a halogen atom, Y represents N or N→O, A represents NR⁶, R⁶ represents a hydrogen atom, alkyl or the like, D represents an optionally hydroxy substituted alkylene or alkenylene, E represents phenylene or a single bond, G represents O, S, or the like, and Q represents carboxy, alkoxy carbonyl, or the like.

(57) **要約:** 本発明の目的は、主として、炎症性腸疾患治療剤を提供することにある。本発明は、次の一般式(1)で表される複素環誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する炎症性腸疾患治療剤に関するものである。式(1)中、R¹、R²は、同一又は異なって、置換されていてもよいアリールを表す；R³、R⁴は、同一又は異なって、水素原子又はアルキルを表す；R⁵は水素原子、アルキル又はハロゲン原子を表し；YはN又はN→Oを表す；AはNR⁶を表し、R⁶は水素原子、アルキル等を表す；Dはヒドロキシで置換されていてもよいアルキレン又はアルケニレンを表す；Eは、フェニレン又は単結合を表す；Gは、O、S等を表す；Qは、カルボキシ、アルコキシカルボニル等を表す。



添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

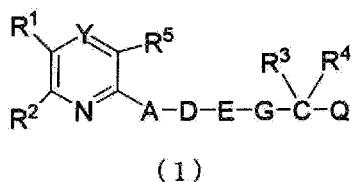
明 細 書

発明の名称：炎症性腸疾患治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、次の一般式（1）で表される複素環誘導体（以下、「本複素環誘導体（1）」という。）又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する炎症性腸疾患治療剤に関するものである。

[化1]



式（1）中、R¹、R²は、同一又は異なって、ハロゲン原子、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルコキシアルキル、アルキルスルホニル、ヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ及びニトロからなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいアリールを表し；

R³、R⁴は、同一又は異なって、水素原子又はアルキルを表し；

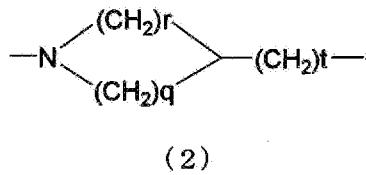
R⁵は水素原子、アルキル又はハロゲン原子を表し；

YはN又はN→Oを表し；

AはN R⁶を表し、R⁶は水素原子、アルキル、アルケニル又はシクロアルキルを表し；

Dはヒドロキシで置換されていてもよいアルキレン又はアルケニレンを表すか、又はAとDとが一緒になって、次の式（2）で表される二価の基を表し；

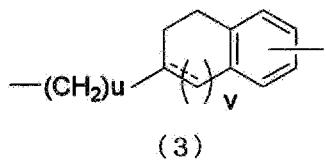
[化2]



[式（2）中、rは0～2の整数を表し、qは2又は3を表し、tは0～4の整数をそれぞれ表す。]

Eは、フェニレン又は単結合を表すか、又はDとEとが一緒になって、次の式（3）で表される二価の基を表す；

[化3]



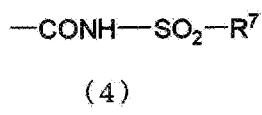
(----は、単結合又は二重結合を表す。)

[式（3）中、uは0～2の整数を表し、vは0又は1を表す。]

Gは、O、S、SO又はSO₂を表す；

Qは、カルボキシ、アルコキシカルボニル、テトラゾリル、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル又は次の式（4）で表される基を表す。

[化4]



[式（4）中、R⁷は、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、若しくはヒドロキシ、又はハロゲン原子、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルコキシアルキル、アルキルス

ルホニル、ヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ及びニトロからなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい下記1)～4)のいずれかの基を表す；

- 1) アルキル、
- 2) アリール、
- 3) アリールオキシ、
- 4) 複素環基。]

背景技術

[0002] 炎症性腸疾患（IBD：Inflammatory Bowel Disease）は、潰瘍性大腸炎及びクロhn病に代表される、大腸及び小腸の粘膜に慢性の炎症及び／又は潰瘍を引きおこす原因不明の疾患の総称である。患者の多くは10代～20代と比較的若い年齢において発症し、下痢、発熱、腹痛等の臨床症状や全身的な炎症症状を呈し、経口的に摂取した飲食物の栄養を効率的に吸収できなくなるばかりか、食餌制限や排便回数の多さから社会生活が損なわれることが問題になっている。炎症性腸疾患の原因として、自己免疫異常説や腸内細菌説等が報告されているが、未だ判明しておらず、根治に至る治療法が見出されていないのが現状である。

[0003] 炎症性腸疾患、例えば、潰瘍性大腸炎の治療としては、サラゾスルファピリジン、5-アミノサリチル酸、ステロイド、免疫抑制剤等の薬物療法や食事療法が用いられている。しかしながら、十分な治療効果が得られないばかりか、ステロイドや免疫抑制剤は長期投与による副作用が大きな問題となっている。

[0004] 一方、本複素環誘導体(1)又はその医薬上許容される塩は、PGI₂受容体作動剤として、肺高血圧症や閉塞性動脈硬化症の治療に有用であることが既に報告されている（例えば、特許文献1を参照）。

[0005] 特許文献1：国際公開第02/088084号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の目的は、主として、新規な炎症性腸疾患治療剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者は、本複素環誘導体（1）が、ラットにおいて、デキストラン硫酸水溶液を投与することにより生じる大腸炎に対する治療効果を有することを見出し、本発明を完成した。

[0008] 本発明としては、例えば、本複素環誘導体（1）又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する炎症性腸疾患治療剤を挙げることができる。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]図1は、大腸の縮小抑制作用を示す。縦軸は大腸の長さ（mm）を表す。

[0010] [図2]図2は、大腸炎の症状に関するスコアの変動を示す。縦軸は症状スコアを、横軸はデキストラン硫酸水溶液の自由飲水開始からの日数（日）をそれぞれ表す。図中、三角印は対照群を、四角印は2-[4-[N-(5,6-ジフェニルピラジン-2-イル)-N-イソプロピルアミノ]ブチルオキシ]-N-(メチルスルホニル)アセトアミド（以下、「化合物A」という。）を投与した群をそれぞれ表す。

発明を実施するための最良の形態

[0011] 本複素環誘導体（1）において、例えば、
R¹、R²が、同一又は異なって、ハロゲン原子、アルキル及びアルコキシからなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、
R³、R⁴が、同一又は異なって、水素原子又はアルキルであり、
R⁵が水素原子であり、

YがNであり、

AがN R⁶であり、R⁶がアルキルであり、

Dがアルキレンであり、

Eが単結合であり、

GがOであり、

Qが、カルボキシ又は式（4）で表される基であり、R⁷が、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、若しくはヒドロキシ、又はハロゲン原子、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルコキシアルキル、アルキルスルホニル、ヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ及びニトロからなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい下記1)～4)のいずれかの基である化合物が好ましい。

- 1) アルキル、
- 2) アリール、
- 3) アリールオキシ、
- 4) 複素環基

[0012] 具体的には、例えば、化合物A及び2-[4-[N-(5, 6-ジフェニルピラジン-2-イル)-N-イソプロピルアミノ]ブチルオキシ]酢酸（以下、「化合物B」という。）が好ましい。

[0013] 本発明における「アルキル」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～6のもの、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルを挙げることができる。とりわけ、炭素数1～4のものが好ましい。

[0014] 本発明における「ハロアルキル」、「アリールアルキル」、「アルキルチオ」、「アルコキシアルキル」、「アルキルスルホニル」、「モノアルキルアミノ」、「ジアルキルアミノ」、「モノアルキルカルバゾイル」及び「ジアルキルカルバモイル」のアルキル部分としては、前記のアルキルと同じも

のを挙げることができる。

- [0015] 本発明における「アルコキシ」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～6もの、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、n-ヘキシリオキシ、イソヘキシリオキシを挙げることができる。とりわけ、炭素数1～4のものが好ましい。
- [0016] 本発明における「アルコキシカルボニル」及び「アルコキシアルキル」のアルコキシ部分としては、前記のアルコキシと同じものを挙げができる。
- [0017] 本発明における「アルケニル」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数2～6のもの、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルを挙げができる。とりわけ、炭素数3又は4のものが好ましい。
- [0018] 本発明における「シクロアルキル」としては、炭素数3～8のもの、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルを挙げができる。とりわけ、炭素数5～7のものが好ましい。
- [0019] 本発明における「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げができる。
- [0020] 本発明における「アリール」としては、炭素数6～10もの、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルを挙げができる。とりわけ、フェニルが好ましい。
- [0021] 本発明における「アリールアルキル」及び「アリールオキシ」のアリール部分としては、前記のアリールと同じものを挙げができる。
- [0022] 本発明における「アルキレン」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1

～8のもの、例えば、メチレン、エチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレンを挙げることができる。とりわけ、炭素数3～6のものが好ましく、炭素数4のものが特に好ましい。

[0023] 本発明における「アルケニレン」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数2～8のもの、例えば、エテニレン、1-プロペニレン、2-プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、3-ブテニレン、1-ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン、4-ペンテニレン、4-メチル-3-ペンテニレン、1-ヘキセニレン、2-ヘキセニレン、3-ヘキセニレン、4-ヘキセニレン、5-ヘキセニレン、1-ヘプテニレン、2-ヘプテニレン、3-ヘプテニレン、4-ヘプテニレン、5-ヘプテニレン、6-ヘプテニレン、1-オクテニレン、2-オクテニレン、3-オクテニレン、4-オクテニレン、5-オクテニレン、6-オクテニレン、7-オクテニレンを挙げができる。とりわけ、炭素数3～6のものが好ましく、炭素数4のものが特に好ましい。

[0024] 本発明における「複素環基」としては、次の(1)又は(2)を挙げることができる。

(1) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される1～4個までのヘテロ原子を有する5又は6員の芳香環基、又はそれらのベンゼン縮合環であって、かかる環構成原子が窒素原子又は硫黄原子の場合、かかる窒素原子、硫黄原子はオキシドを形成していてもよい。例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-インドリル、2-フラニル、3-フラニル、3-ベンゾフラニル、2-チエニル、3-チエニル、3-ベンゾチエニル、1,3-オキサゾール-2-イル、4-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、5-チアゾリル、2-ベンゾチアゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、1H-テトラゾール-5-イル、2H-テトラゾール-5-イル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、3-ピラゾリル

、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、2-ピラジニル、1, 3, 5-トリアジン-2-イルを挙げることができる。

(2) 環構成原子として、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を、同一又は異なって、1～4個含んでいてもよい、4～8員環の飽和環基、又はそれらのベンゼン縮合環基であって、環構成原子が窒素原子又は硫黄原子の場合、かかる窒素原子、硫黄原子はオキシドを形成していてもよい。例えば、ピペリジノ、ピペラジニル、3-メチルピペラジン-1-イル、ホモピペラジニル、モノホリノ、チオモノホリノ、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、2-テトラヒドロフラニルを挙げることができる。

[0025] 本複素環誘導体(1)は、前記特許文献1(国際公開第02/088084号パンフレット)に記載の方法により合成することができる。

[0026] 本複素環誘導体(1)は、遊離の塩基又は酸のまま医薬として用いることができるが、公知の方法により医学上許容される塩の形にして用いることもできる。

本複素環誘導体(1)が塩基性を示す場合の「塩」としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、若しくは臭化水素酸の無機酸の塩、又は酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマール酸、マレイン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、若しくはカンファースルホン酸の有機酸の塩を挙げることができる。

本複素環誘導体(1)が酸性を示す場合の「塩」としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、又はカルシウム塩等のアルカリ土類金属塩を挙げることができる。

[0027] 本複素環誘導体(1)には、幾何異性体(Z体及びE体)が存在するが、各幾何異性体及びこれらの混合物も本複素環誘導体(1)に含まれる。また、本複素環誘導体(1)には、不斉炭素を有するものも存在するが、各光学異性体及びこれらのラセミ体も本複素環誘導体(1)に含まれる。光学異性体は、上記のようにして得られたラセミ体より、その塩基性を利用して、光

学活性な酸（例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、10-カシナフルホン酸）を用いて、公知の方法により光学分割するか、或いは予め調製した光学活性な化合物を原料に用いて製造することができる。

- [0028] 本発明に係る炎症性腸疾患としては、例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病、腸結核、虚血性大腸炎、ベーチェット病に伴う腸潰瘍を挙げることができる。
- [0029] 本発明に係る炎症性腸疾患治療剤は、本複素環誘導体（1）を、そのまま又は医薬上許容される無毒性かつ不活性な担体中に、0.01～99.5%の範囲内で、好ましくは0.5～90%の範囲内で含有するものである。
- [0030] 上記担体としては、固体、半固体又は液状の希釈剤、充填剤、その他の処方用の助剤を挙げることができる。これらを一種又は二種以上用いることができる。
- [0031] 本発明に係る炎症性腸疾患治療剤は、固体又は液状の用量単位で、末剤、カプセル剤、錠剤、糖衣剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、トローチ剤等の経口投与製剤、注射剤、坐剤等の非経口投与製剤のいずれの形態をもとることができる。徐放性製剤であってもよい。それらの中で、特に錠剤等の経口投与製剤が好ましい。
- [0032] 末剤は、本複素環誘導体（1）を適当な細かさにすることにより製造することができる。
- [0033] 散剤は、本複素環誘導体（1）を適当な細かさにし、次いで同様に細かくした医薬用担体、例えば、澱粉、マンニトールのような可食性炭水化物と混合することにより製造することができる。任意に風味剤、保存剤、分散剤、着色剤、香料等を添加することができる。
- [0034] カプセル剤は、まず上述のようにして粉末状となった末剤や散剤あるいは錠剤の項で述べるように顆粒化したものを、例えば、ゼラチンカプセルのようなカプセル外皮の中へ充填することにより製造することができる。滑沢剤や流動化剤、例えば、コロイド状のシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、固体のポリエチレングリコールを粉末状と

なった末剤や散剤と混合し、その後、充填操作を行うことにより製造することもできる。崩壊剤や可溶化剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウムを添加すれば、カプセル剤が摂取されたときの医薬の有効性を改善することができる。また、本複素環誘導体（1）の微粉末を植物油、ポリエチレングリコール、グリセリン、界面活性剤中に懸濁分散し、これをゼラチンシートで包んで軟カプセル剤とすることもできる。

[0035] 錠剤は、粉末化された本複素環誘導体（1）に賦形剤を加えて粉末混合物を作り、顆粒化もしくはスラグ化し、次いで崩壊剤又は滑沢剤を加えた後、打錠することにより製造することができる。

粉末混合物は、適当に粉末化された本複素環誘導体（1）を希釈剤や基剤と混合することにより製造することができる。必要に応じて、結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール）、溶解遅延化剤（例えば、パラフィン）、再吸収剤（例えば、四級塩）、吸着剤（例えばベントナイト、カオリין）等を添加することができる。

粉末混合物は、まず結合剤、例えば、シロップ、澱粉糊、アラビアゴム、セルロース溶液又は高分子物質溶液で湿らせ、攪拌混合し、これを乾燥、粉碎して顆粒とすることができる。このように粉末を顆粒化する代わりに、まず打錠機にかけた後、得られる不完全な形態のスラグを破碎して顆粒にすることも可能である。このようにして作られる顆粒に、滑沢剤としてステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、ミネラルオイル等を添加することにより、互いに付着することを防ぐことができる。

また、錠剤は、上述のように顆粒化やスラグ化の工程を経ることなく、本複素環誘導体（1）を流動性の不活性担体と混合した後に直接打錠すること

によっても製造することができる。

こうして製造された錠剤にフィルムコーティングや糖衣を施すことができる。シェラックの密閉被膜からなる透明又は半透明の保護被覆、糖や高分子材料の被覆及びワックスよりなる磨上被覆をも用いることができる。

- [0036] 他の経口投与製剤、例えば、液剤、シロップ剤、トローチ剤、エリキシリ剤もまたその一定量が本複素環誘導体（1）の一定量を含有するように用量単位形態にすることができる。
- [0037] シロップ剤は、本複素環誘導体（1）を適当な香味水溶液に溶解して製造することができる。エリキシリ剤は、非毒性のアルコール性担体を用いることにより製造することができる。
- [0038] 懸濁剤は、本複素環誘導体（1）を非毒性担体中に分散させることにより製造することができる。必要に応じて、可溶化剤や乳化剤（例えば、エトキシ化されたイソステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールエステル類）、保存剤、風味付与剤（例えば、ペパーミント油、サッカリン）等を添加することができる。
- [0039] 必要であれば、経口投与のための用量単位処方をマイクロカプセル化することができる。当該処方はまた、被覆をしたり、高分子・ワックス等中に埋め込んだりすることにより作用時間の延長や持続放出をもたらすことができる。
- [0040] 非経口投与製剤は、皮下・筋肉又は静脈内注射用とした液状用量単位形態、例えば、溶液や懸濁液の形態をとることができる。当該非経口投与製剤は、本複素環誘導体（1）の一定量を、注射の目的に適合する非毒性の液状担体、例えば、水性や油性の媒体に懸濁し又は溶解し、次いで当該懸濁液又は溶液を滅菌することにより製造することができる。注射液を等張にするために非毒性の塩や塩溶液を添加することができる。また、安定剤、保存剤、乳化剤等を添加することもできる。
- [0041] 坐剤は、本複素環誘導体（1）を低融点の水に可溶又は不溶の固体、例えば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、半合成の油脂[例えば、ウイテプゾ

ール（登録商標）]、高級エステル類（例えば、パルミチン酸ミリスチルエステル）又はそれらの混合物に溶解又は懸濁させて製造することができる。

[0042] 本発明に係る炎症性腸疾患治療剤の投与量は、体重、年齢等の患者の状態、投与経路、症状の程度等によって異なるが、一般的には成人に対して、本複素環誘導体（1）の量として、1日当たり $0.001\text{mg} \sim 100\text{mg}$ の範囲内が適当であり、 $0.01\text{mg} \sim 10\text{mg}$ の範囲内がより好ましい。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とする場合もある。また、1日1回から数回の投与又は1日から数日間の間隔で投与することができる。

実施例

[0043] 以下に、試験例を掲げて、本発明を更に詳しく説明するが、本発明は下記に示される範囲に限定されるものではない。

[0044] 試験例 1

（1）試験方法

F334系ラット（雄性、8週齢）（日本エスエルシー社製）に3%デキストラン硫酸水溶液を5日間自由飲水させ、その後、1日間水道水を自由飲水させた。試験物質は3%デキストラン硫酸水溶液の飲水開始と同時に1日2回経口投与した。投与開始から6日後に大腸を摘出し、その長さを測定した。症状スコアについては、（1）便の性状、（2）便中の潜血、（3）前日からの体重減少の程度について、下記表1に示すように5段階で評価し、その平均値を算出した。試験物質としては、化合物A（ 5mg/kg ）を用いた。試験物質は 0.5% メチルセルロース水溶液に懸濁して投与した。対照群には 0.5% メチルセルロース水溶液を投与した。1群当たり、10匹のラットを用いた。

[表1]

症状スコア	便の性状	便中の潜血	体重減少（前日比）
0	正常	無し	- 1 % 未満
1	やや軟便	軽度有り	- 1 % 以上、1 % 未満
2	軟便	中等度有り	1 % 以上、3 % 未満
3	やや下痢	重度有り	3 % 以上、5 % 未満
4	下痢	下血	5 % 以上

なお、大腸の縮小についての実験結果に関しては、対照群に対して、t一検定により有意差を検定した（* : $p < 0.05$ ）。また、大腸炎の症状についての実験結果に関しては、対照群に対して、t一検定により有意差を検定した（## : $p < 0.01$ ）。

（2）結果

図1に示すように、化合物Aを投与することにより、大腸の縮小が有意に抑制された。

図2に示すように、化合物Aを投与することにより、大腸炎の症状の悪化が有意に抑制された。

[0045] 試験例2

文献（Gastroenterology 1992; 102: 1524-1534）に記載の方法に準じて、トリニトロベンゼンスルホン酸又は酢酸をラットに投与し、大腸炎を起こさせる。トリニトロベンゼンスルホン酸又は酢酸の投与前若しくは投与後から、化合物A又は化合物Bを投与し、粘膜の透過性の変化、大腸の組織学的な変化、大腸重量の変化などを調べることにより、化合物A、化合物Bの薬理学的な効果を評価する。

[0046] 試験例3

文献（Dig Dis Sci 2007; 52: 2095-2103）に記載の方法に準じて、デキストラン硫酸ナトリウムをラットに投与し、大腸炎を起こさせる。デキストラン硫酸ナトリウムの投与前若しくは投与後から、化合物A又は化合物Bを投与し、粘膜PG E₂含量の変化、ミエロペルオキシダーゼ活性などの変化などを調べることにより、化合物A、化合物Bの薬理学的な効果を評価する。

[0047] 試験例 4

文献（Int Immunopharmacol 2005；5：993－1006）に記載の方法に準じて、IL-10欠損マウス由来の脾臓細胞をSCIDマウスに移植し、大腸炎を起こさせる。その後、化合物A又は化合物Bを投与し、体重の変化、便性状の変化などを調べることにより、化合物A、化合物Bの薬理学的な効果を評価する。

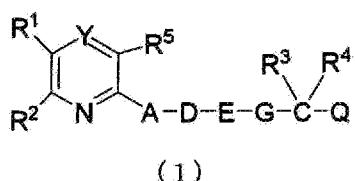
[0048] 試験例 5

文献（薬理と治療 2008；36：293－301）に記載の方法に準じて、トリニトロベンゼンスルホン酸又は酢酸をラットに投与し、大腸炎を起こさせる。トリニトロベンゼンスルホン酸又は酢酸の投与前若しくは投与後から、化合物A又は化合物Bを投与し、活性酸素の変化やロイコトリエンB₄産生の変化などを調べることにより、化合物A、化合物Bの薬理学的な効果を評価する。

請求の範囲

[請求項1] 次の一般式(1)で表される複素環誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する炎症性腸疾患治療剤；

[化1]



式(1)中、R¹、R²は、同一又は異なって、ハロゲン原子、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルコキシアルキル、アルキルスルホニル、ヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ及びニトロからなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいアリールを表し；

R³、R⁴は、同一又は異なって、水素原子又はアルキルを表し；

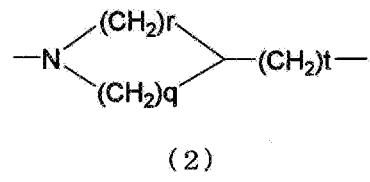
R⁵は水素原子、アルキル又はハロゲン原子を表し；

YはN又はN→Oを表し；

AはNR⁶を表し、R⁶は水素原子、アルキル、アルケニル又はシクロアルキルを表し；

Dはヒドロキシで置換されていてもよいアルキレン又はアルケニレンを表すか、又はAとDとが一緒になって、次の式(2)で表される二価の基を表し；

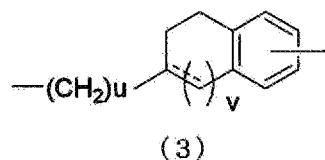
[化2]



[式(2)中、rは0～2の整数を表し、qは2又は3を表し、tは0～4の整数をそれぞれ表す。]

Eは、フェニレン又は単結合を表すか、又はDとEとが一緒になって、次の式(3)で表される二価の基を表す：

[化3]



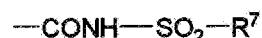
(----は、単結合又は二重結合を表す。)

[式(3)中、uは0～2の整数を表し、vは0又は1を表す。]

Gは、O、S、SO又はSO₂を表す；

Qは、カルボキシ、アルコキシカルボニル、テトラゾリル、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル又は次の式(4)で表される基を表す。

[化4]



(4)

[式(4)中、R⁷は、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、若しくはヒドロキシ、又はハロゲン原子、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルコキシアルキル、アルキルスルホニル、ヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ及びニトロからなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい下記1)～4)のいずれかの基を表す；

- 1) アルキル、
- 2) アリール、

3) アリールオキシ、

4) 複素環基。]

[請求項2] 複素環誘導体(1)において、R¹、R²が、同一又は異なって、ハロゲン原子、アルキル及びアルコキシからなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、R³、R⁴が、同一又は異なって、水素原子又はアルキルであり、R⁵が水素原子であり、YがNであり、AがNR⁶であり、R⁶がアルキルであり、Dがアルキレンであり、Eが単結合であり、GがOであり、Qが、カルボキシ又は式(4)で表される基であり、R⁷が、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、若しくはヒドロキシ、又はハロゲン原子、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルコキシアルキル、アルキルスルホニル、ヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ及びニトロからなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい下記1)～4)のいずれかの基である、請求項1に記載の炎症性腸疾患治療剤。

1) アルキル、

2) アリール、

3) アリールオキシ、

4) 複素環基

[請求項3] 炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎、クローン病、腸結核、虚血性大腸炎又はベーチェット病に伴う腸潰瘍である、請求項1に記載の炎症性腸疾患治療剤。

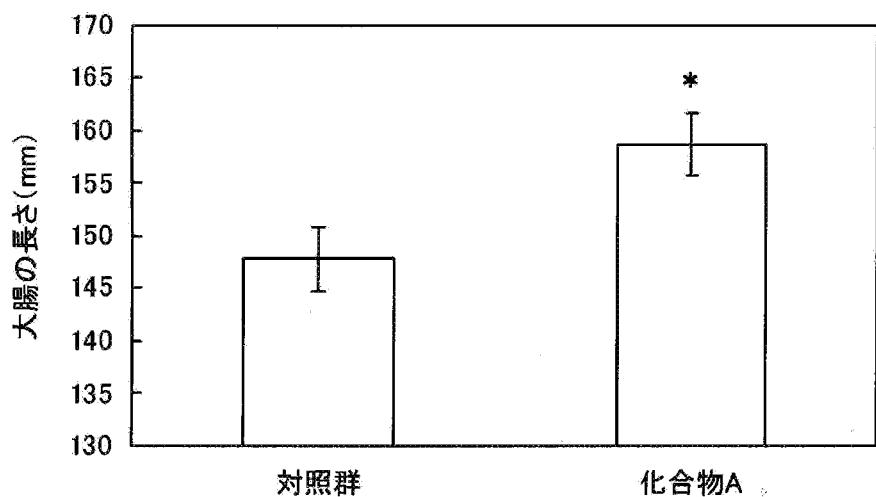
[請求項4] 2-{4-[N-(5,6-ジフェニルピラジン-2-イル)-N

－イソプロピルアミノ] ブチルオキシ}酢酸若しくは 2-[4-[N-(5, 6-ジフェニルピラジン-2-イル)-N-イソプロピルアミノ] ブチルオキシ}-N-(メチルスルホニル) アセトアミド、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する炎症性腸疾患治療剤。

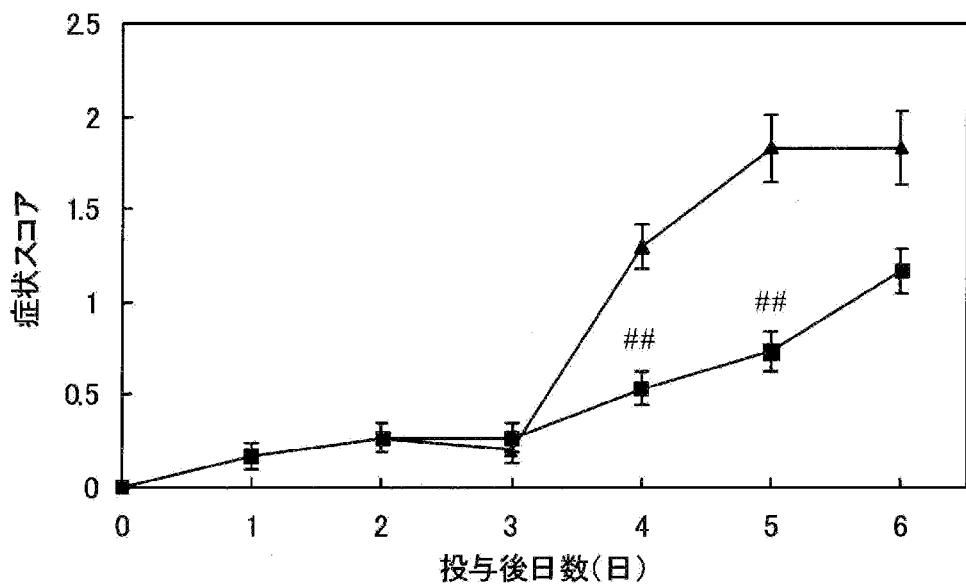
[請求項5]

炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎、クローン病、腸結核、虚血性大腸炎又はベーチェット病に伴う腸潰瘍である、請求項4に記載の炎症性腸疾患治療剤。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/061287

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/4965 (2006.01)i, A61P1/04 (2006.01)i, C07D241/20 (2006.01)n

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)

A61K31/4965, A61P1/04, C07D241/20

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

<i>Jitsuyo Shinan Koho</i>	<i>1922-1996</i>	<i>Jitsuyo Shinan Toroku Koho</i>	<i>1996-2009</i>
<i>Kokai Jitsuyo Shinan Koho</i>	<i>1971-2009</i>	<i>Toroku Jitsuyo Shinan Koho</i>	<i>1994-2009</i>

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), JSTPLus (JDreamII), JMEDPLus (JDreamII), JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2002/088084 A1 (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), 07 November, 2002 (07.11.02), Claims; examples; test examples; page 35, line 29 to page 36, line 12 & EP 1400518 A1 & US 2004/0102436 A1 & JP 2002-585386 A	1-5
Y	JP 10-194992 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 July, 1998 (28.07.98), Claims; pages 9 to 10 (Family: none)	1-5
A	WO 2006/058080 A1 (ALLERGAN, INC.), 01 June, 2006 (01.06.06), Full text & EP 1817033 A1 & US 2005/0171062 A1	1-5

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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 July, 2009 (02.07.09)

Date of mailing of the international search report

14 July, 2009 (14.07.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/061287

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/055481 A1 (ALLERGAN, INC.), 26 May, 2006 (26.05.06), Full text & EP 1812387 A1 & US 2006/0106088 A1	1-5

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K31/4965 (2006.01)i, A61P1/04 (2006.01)i, C07D241/20 (2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K31/4965, A61P1/04, C07D241/20

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

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2009年
日本国実用新案登録公報	1996-2009年
日本国登録実用新案公報	1994-2009年

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）

Cplus(STN), REGISTRY(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII)

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 請求項の番号
Y	WO 2002/088084 A1 (日本新薬株式会社) 2002.11.07, 請求の範囲、 実施例、試験例、第35頁第29行-第36頁第12行 & EP 1400518 A1 & US 2004/0102436 A1 & JP 2002-585386 A	1-5
Y	JP 10-194992 A (藤沢薬品工業株式会社) 1998.07.28, 特許請求の 範囲、第9-10頁 (ファミリーなし)	1-5
A	WO 2006/058080 A1 (ALLERGAN, INC.) 2006.06.01, 全文 & EP 1817033 A1 & US 2005/0171062 A1	1-5

 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 02.07.2009	国際調査報告の発送日 14.07.2009
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/JP） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 大野 晃 電話番号 03-3581-1101 内線 3492 4P 3542

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 請求項の番号
A	WO 2006/055481 A1 (ALLERGAN, INC.) 2006.05.26, 全文 & EP 1812387 A1 & US 2006/0106088 A1	1-5