

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成22年12月16日(2010.12.16)

【公表番号】特表2009-543811(P2009-543811A)

【公表日】平成21年12月10日(2009.12.10)

【年通号数】公開・登録公報2009-049

【出願番号】特願2009-519765(P2009-519765)

【国際特許分類】

C 0 7 C 327/48 (2006.01)

C 0 7 D 309/30 (2006.01)

A 6 1 K 31/351 (2006.01)

A 6 1 K 31/216 (2006.01)

A 6 1 K 33/04 (2006.01)

A 6 1 P 39/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/197 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 327/48

C 0 7 D 309/30 C S P D

A 6 1 K 31/351

A 6 1 K 31/216

A 6 1 K 33/04

A 6 1 P 39/02

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 29/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/197

【手続補正書】

【提出日】平成22年10月29日(2010.10.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

ニコチン、コリン様作用薬などの抗痴呆薬は、特に酸化ストレスの病態においては低い

忍容性で特徴付けられる。

従って、先行技術の薬剤における欠点を示すことなく、酸化ストレスおよび/または内皮機能障害の病的状態にある患者に投与可能な、毒性が低くおよび/または高い効能を有する改善された治療効果を示す有効な薬剤が必要とされる。

驚くべきことに、本発明者らは、4-ヒドロキシチオベンズアミド(本願明細書において4-HTB若しくはTBZとも称する)が組織中の有効なH₂S放出成分であり、薬剤と共有結合するか薬剤とともに塩を形成した場合、副作用が軽減された薬剤誘導体が形成されることを発見した。例えば、本発明の薬剤誘導体による胃腸系および/または心臓血管系副作用は有意に軽度である。

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある(国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

- 【特許文献01】 米国特許出願公開第2002/0165276号明細書
- 【特許文献02】 米国特許出願公開第2003/0119903号明細書
- 【特許文献03】 米国特許出願公開第2006/0270635号明細書
- 【特許文献04】 米国特許出願公開第2007/0197479号明細書
- 【特許文献05】 米国特許第4,301,163号明細書
- 【特許文献06】 米国特許第4,412,992号明細書
- 【特許文献07】 米国特許第4,440,763号明細書
- 【特許文献08】 米国特許第4,751,221号明細書
- 【特許文献09】 米国特許第5,013,727号明細書
- 【特許文献10】 米国特許第5,245,080号明細書
- 【特許文献11】 米国特許第5,541,170号明細書
- 【特許文献12】 米国特許第5,811,547号明細書
- 【特許文献13】 米国特許第6,197,341号明細書
- 【特許文献14】 米国特許第6,353,024号明細書
- 【特許文献15】 米国特許第6,458,776号明細書
- 【特許文献16】 米国特許第6,602,915号明細書
- 【特許文献17】 米国特許第6,986,901号明細書
- 【特許文献18】 米国特許第7,041,704号明細書
- 【特許文献19】 国際公開第98/48826号
- 【特許文献20】 国際公開第04/006902号
- 【特許文献21】 国際公開第06/125293号
- 【特許文献22】 国際公開第06/125295号
- 【特許文献23】 カナダ特許第2,204,747号明細書
- 【特許文献24】 欧州特許第1,645,288号明細書

【非特許文献】

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

【非特許文献1】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2】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.

【非特許文献3】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4】Berge, S., et al., Pharmaceutical Salts. 1977. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 66 (1), pp. 1 - 19.

【非特許文献5】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.

【非特許文献6】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7】Carmichael, J., et al. Evaluation of a tetrazolium-based semiautomated colorimetric assay: assessment of chemosensitivity testing. 1987. Cancer Res. Vol. 47, pp. 936 - 42.

【非特許文献8】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.

【非特許文献9】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10】Edmond, L., et al., The effect of 5-aminosalicylic acid-containing drugs on sulfide production by sulfate-reducing bacteria and amino acid-fermenting bacteria. 2003. Inflammatory Bowel Diseases. Vol. 9 (1), pp. 10 - 7.

【非特許文献11】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12】Fairfull, E. S., et al. 1952. J Chem Soc., p. 742.

【非特許文献13】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.

【非特許文献14】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15】Fornai, M., et al. Differential role of cyclooxygenase 1 and 2 isoforms in the modulation of colonic neuromuscular function in experimental inflammation. 2006. J Pharmacol Exp Ther. Vol. 317(3), pp. 938 - 45.

【非特許文献16】Gauthier, T., et al. Nitric oxide attenuates leukocyte-endothelial interaction via P-selectin in splanchnic ischemia-reperfusion. 1994. Am J Physiol. Vol. 267, pp. G562 - 8.

【非特許文献17】Ghidini, et al. Single drug treatment for irritable colon: rociverine versus trimebutine maleate. 1986. Curr Ther Res. Vol. 39, pp. 541 - 8.

【非特許文献18】Grisham, M. and Granger, D. 5-Amino salicylic acid concentration in mucosal interstitium of cat small and large intestine. 1989. Dig Dis Sci. Vol. 34, p. 573 - 8.

【非特許文献19】Grosser, T., et al. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. 2006. J Clin Invest. Vol. 116, p. 4 - 15.

【非特許文献20】Kayser, V., et al. Antinociceptive effect of (S)-N-desmethyl trimebutine against a mechanical stimulus in a rat model of peripheral neuropathy. 2000. Life Sci. Vol. 66(5), pp. 433 - 9.

【非特許文献21】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22】Leffler, M., and Matson, E. Carbamate antimalarials. 1948. Journal of the Ame

rican Chemical Society . Vol . 70 (10) , pp . 3439 - 42 .

【非特許文献23】Ma, L., et al. Platelets modulate gastric ulcer healing through release of endostatin and VEGF. 2001. Proc Natl Acad Sci USA. Vol. 98, pp. 6470 - 5.

【非特許文献24】Martin, A., et al. Synthesis of methylamino-2-phenyl-2-butyl-3,4,5-trimethoxybenzoate, the main bioactive metabolite of trimebutine maleate. 2000. Arznelm-Forsch/Drug Res. Vol. 50, p. 544 - 9.

【非特許文献25】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26】Neurath, M., et al. Local administration of antisense phosphorothioate oligonucleotides to the p65 subunit of NF-kappa B abrogates established experimental colitis in mice. 1996. Nature Med. Vol. 2, pp. 998 - 1004.

【非特許文献27】Pellicciari, 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28】Ribeiro, M., et al. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: A new model for arterial hypertension. 1992. Hypertension. Vol. 20, pp. 298 - 303.

【非特許文献29】Roman, F. et al. Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyltrimebutine. 1999. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. Vol. 289 (3), pp. 1391 - 7.

【非特許文献30】Salvemini, D., et al. Endogenous nitric oxide enhances prostaglandin production in a model of renal inflammation. 1994. J Clin Invest. Vol. 93, pp. 1940 - 7.

【非特許文献31】Santucci, L., et al., Galectin-1 suppresses experimental colitis in mice. 2003. Gastroenterology. Vol. 124, pp. 1381 - 94.

【非特許文献32】Sidhu, R., et al. L-cysteine and sodium hydrogensulfide inhibit spontaneous contractibility in isolated pregnant rat uterine strips in vivo. 2001. Pharmacology & Toxicology. Vol. 88, pp. 198 - 203.

【非特許文献33】Stadler, P., et al. Diclofenac delays healing of gastroduodenal mucosal lesions. Double-blind, placebo-controlled endoscopic study in healthy volunteers. 199

1. Digestive Diseases and Sciences. Vol. 36, pp. 594 - 600.

【非特許文献34】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.

【非特許文献35】Ubuka, T. Assay methods and biological roles of labile sulfur in animal tissues. 2002. J Chromatogr B Analyst Technol Biomed Life Sci. Vol. 781, pp. 227 - 49.

【非特許文献36】Uchiyama, M., et al. Effects of trimebutine on intestinal motility after massive small bowel resection. 2000. J. Smooth Muscle Res. Vol. 36, pp. 117 - 26.

【非特許文献37】Walford, G. and Loscalzo, J. Nitric oxide in vascular biology. 2003. J Thromb Haemost. Vol. 1, pp. 2112 - 8.

【非特許文献38】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39】Wallace, J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. 1997. Gastroenterology. Vol. 112, pp. 1000 - 16.

【非特許文献40】Wallace, J., et al. Cyclooxygenase 1 contributes to inflammatory response in rats and mice: implications for gastrointestinal toxicity. 1998. Gastroenterology. Vol. 115, pp. 101 - 9.

【非特許文献41】Wallace, J., et al. Enhanced anti-inflammatory effects of a nitric-oxide releasing derivative of mesalamine in rats. 1999. Gastroenterology. Vol. 117, pp. 557 - 66.

【非特許文献42】Wallace, J., et al. Limited anti-inflammatory efficacy of cyclooxygenase-2 inhibition in carrageenan airpuch inflammation. 1999. Br J Pharmacol. Vol. 126, pp. 1200 - 4.

【非特許文献43】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44】Wang, R. The gasotransmitter role of hydrogen sulfide. 2003. Antioxid Redox Signal. Vol. 5, pp. 493 - 501.

【非特許文献45】Whelton, A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physio

logic foundations and clinical implications. 1999. Am J Med. Vol. 105 (5B), pp. 13S - 24S

【非特許文献46】Whiteman, M., et al. The novel neuromodulator hydrogen sulfide: an endogenous peroxynitrate 'scavenger'? 2004. J Neurochem. Vol. 90, pp. 765 - 8.

【非特許文献47】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48】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49】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.