



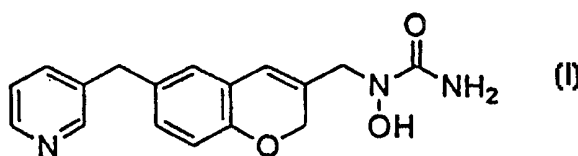
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) 国際特許分類<br/>C07D 405/06, A61K 31/44</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>A1</p>                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>(11) 国際公開番号<br/>WO99/24426</p> <p>(43) 国際公開日<br/>1999年5月20日(20.05.99)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/05034</p> <p>(22) 国際出願日 1998年11月9日(09.11.98)</p> <p>(30) 優先権データ<br/>特願平9/323971 1997年11月11日(11.11.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br/>日研化学株式会社<br/>(NIKKEN CHEMICALS CO., LTD.)(JP/JP)<br/>〒104-0045 東京都中央区築地5丁目4番14号<br/>Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および<br/>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)<br/>大森裕正(OHMORI, Hiromasa)(JP/JP)<br/>小松俊哉(KOMATSU, Toshiya)(JP/JP)<br/>鷹野道香(TAKANO, Michika)(JP/JP)<br/>都築美奈(TSUZUKI, Mina)(JP/JP)<br/>川原善和(KAWAHARA, Yoshikazu)(JP/JP)<br/>〒330-0835 埼玉県大宮市北袋町1丁目346番地<br/>日研化学株式会社 大宮研究所内 Saitama, (JP)</p> | <p>(74) 代理人<br/>弁理士 石田 敬, 外(ISHIDA, Takashi et al.)<br/>〒105-8423 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号<br/>虎ノ門37森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類<br/>国際調査報告書</p> |                                                                              |

(54) Title: N-HYDROXYUREA DERIVATIVE AND MEDICINE CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称 N-ヒドロキシ尿素誘導体及びそれを含む医薬

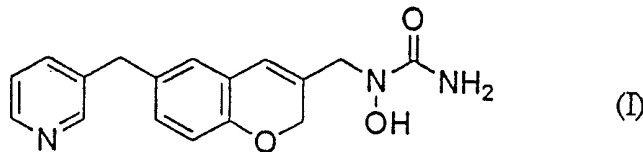


(57) Abstract

A novel N-hydroxyurea derivative represented by formula (I) and having antiallergic and anti-inflammatory effects, i.e., N-hydroxy-N-[6-(3-pyridylmethyl)-2H-1-benzopyran-3-ylmethyl]urea; and medicines containing the above derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof, or a hydrate or solvate thereof as the active ingredient, particularly antiallergic or anti-inflammatory agent, especially antiasthmatic.

(57)要約

式 ( I ) :



で表される抗アレルギー作用または抗炎症作用を有する新規なN-ヒドロキシ尿素誘導体、N-ヒドロキシ-N-[6-(3-ピリジルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-イルメチル]尿素並びにこの尿素誘導体もしくはその薬理学上許容しうる塩またはその水和物もしくは溶媒和物を有効成分とする医薬、特に抗アレルギー薬または抗炎症薬、特に抗喘息薬。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

|                 |            |                      |               |
|-----------------|------------|----------------------|---------------|
| AE アラブ首長国連邦     | ES スペイン    | LI リヒテンシュタイン         | SG シンガポール     |
| AL アルバニア        | FI フィンランド  | LK スリ・ランカ            | SI スロヴェニア     |
| AM アルメニア        | FR フランス    | LR リベリア              | SK スロヴァキア     |
| AT オーストリア       | GA ガボン     | LS レソト               | SL シエラ・レオネ    |
| AU オーストラリア      | GB 英国      | LT リトアニア             | SN セネガル       |
| AZ アゼルバイジャン     | GD グレナダ    | LU ルクセンブルグ           | SZ スワジランド     |
| BA ボスニア・ヘルツェゴビナ | GE グルジア    | LV ラトヴィア             | TD チャード       |
| BB バルバドス        | GH ガーナ     | MC モナコ               | TG トーゴ        |
| BE ベルギー         | GM ガンビア    | MD モルドヴァ             | TJ タジキスタン     |
| BF ブルキナ・ファソ     | GN ギニア     | MG マダガスカル            | TM トルクメニスタン   |
| BG ブルガリア        | GW ギニア・ビサオ | MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国 | TR トルコ        |
| BJ ベナン          | GR ギリシャ    | ML マリ                | TT トリニダード・トバゴ |
| BR ブラジル         | HR クロアチア   | MN モンゴル              | UA ウクライナ      |
| BY ベラルーシ        | HU ハンガリー   | MR モーリタニア            | UG ウガンダ       |
| CA カナダ          | ID インドネシア  | MW マラウイ              | US 米国         |
| CF 中央アフリカ       | IE アイルランド  | MX メキシコ              | UZ ウズベキスタン    |
| CG コンゴ          | IL イスラエル   | NE ニジェール             | VN ヴィエトナム     |
| CH スイス          | IN インド     | NL オランダ              | YU ユーゴスラビア    |
| CI コートジボアール     | IS アイスランド  | NO ノールウェー            | ZA 南アフリカ共和国   |
| CM カメルーン        | IT イタリア    | NZ ニュー・ジーランド         | ZW ジンバブエ      |
| CN 中国           | JP 日本      | PL ポーランド             |               |
| CU キューバ         | KE ケニア     | PT ポルトガル             |               |
| CY キプロス         | KG キルギスタン  | RO ルーマニア             |               |
| CZ チェッコ         | KP 北朝鮮     | RU ロシア               |               |
| DE ドイツ          | KR 韓国      | SD スーダン              |               |
| DK デンマーク        | KZ カザフスタン  | SE スウェーデン            |               |
| EE エストニア        | LC セントルシア  |                      |               |

## 明 細 書

N-ヒドロキシ尿素誘導体及びそれを含む医薬

## 技術分野

本発明は、リポキシゲナーゼ阻害作用とトロンボキサン合成酵素阻害作用を有する新規なN-ヒドロキシ尿素誘導体及びそれを含む医薬に関する。

## 背景技術

近年、喘息等のアレルギー性疾患におけるケミカルメディエーターの役割が急速に解明され、ヒスタミンに加え、PAF、ロイコトリエン類、トロンボキサン等が知られるようになった。これらのうち、ロイコトリエン類は、アラキドン酸より5-リポキシゲナーゼの作用により生成されることが、また、トロンボキサンA<sub>2</sub>は、アラキドン酸よりシクロオキシゲナーゼの作用を経た後トロンボキサン合成酵素により生成されることが解明された。そして、ロイコトリエン類及びトロンボキサンA<sub>2</sub>は、いずれも、喘息、慢性閉塞性肺疾患、乾癬、腸炎、腎炎、潰瘍、虚血などの各種疾患の原因となるアレルギー反応における重要なケミカルメディエーターであることが判明した。従って、これらのケミカルメディエーターの生成を両方とも抑制することができれば、単独で抑制するものより、上記の各種疾患の治療または緩和により大きな効果をもたらせることになる。

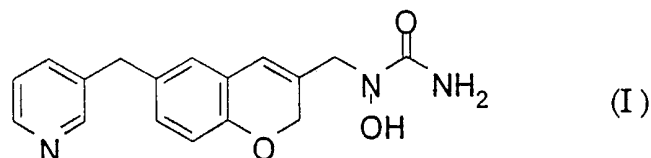
最近になり、このような両メディエーターの生成を抑制する化合物としてベンゾチアゾール誘導体（特開平5-178855号公報参照）、キノン誘導体（特開平5-78321号公報参照）、イミ

ダゾリルフェノール誘導体（特開平 6 - 9 5 7 1 号公報参照）、N-ヒドロキシ尿素誘導体（WO 9 6 / 2 3 7 7 2 号公報参照）が知られるようになった。

#### 発明の開示

本発明の目的は、ロイコトリエン類とトロンボキサンA<sub>2</sub>の生成を両方とも抑制することができる化合物、即ち、リポキシゲナーゼ阻害作用とトロンボキサン合成酵素阻害作用の二つの作用を併せ持つ新規な化合物を提供することにある。

本発明に従えば、式（I）：



で表されるN-ヒドロキシ-N-[6-(3-ピリジルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-イルメチル]尿素及びその塩が提供される。

本発明に従えば、また、前記N-ヒドロキシ-N-[6-(3-ピリジルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-イルメチル]尿素もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分とする医薬、特に抗アレルギー薬または抗炎症薬、特に抗喘息薬が提供される。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明者らは前記目的を達成すべく広範囲にわたって種々検討を行った。その結果、リポキシゲナーゼ阻害作用を有するベンゾピラン誘導体（特開平 3 - 8 3 9 7 9 号）の広い概念には含まれるが、

実施例等で具体的に開示されていない化合物の中に、リポキシゲナーゼ阻害作用のみならずトロンボキサン合成酵素阻害作用も併有する化合物があることを見出し、本発明を完成するに至った。

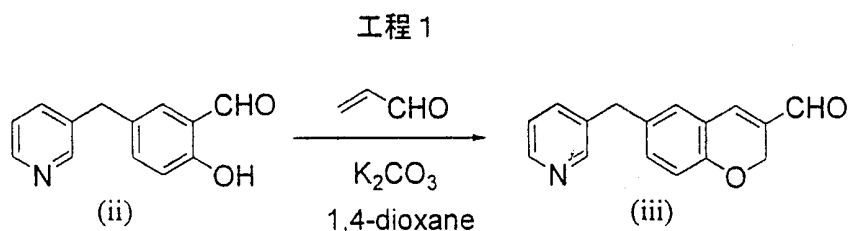
但し、特開平 3 - 8 3 9 7 9 号公報に記載されているリポキシゲナーゼ阻害活性を有する化合物は、いずれもトロンボキサン合成酵素阻害作用は有しておらず、前述の各種疾患を治療または緩和する目的においては、本発明化合物の方が著しく優れている。

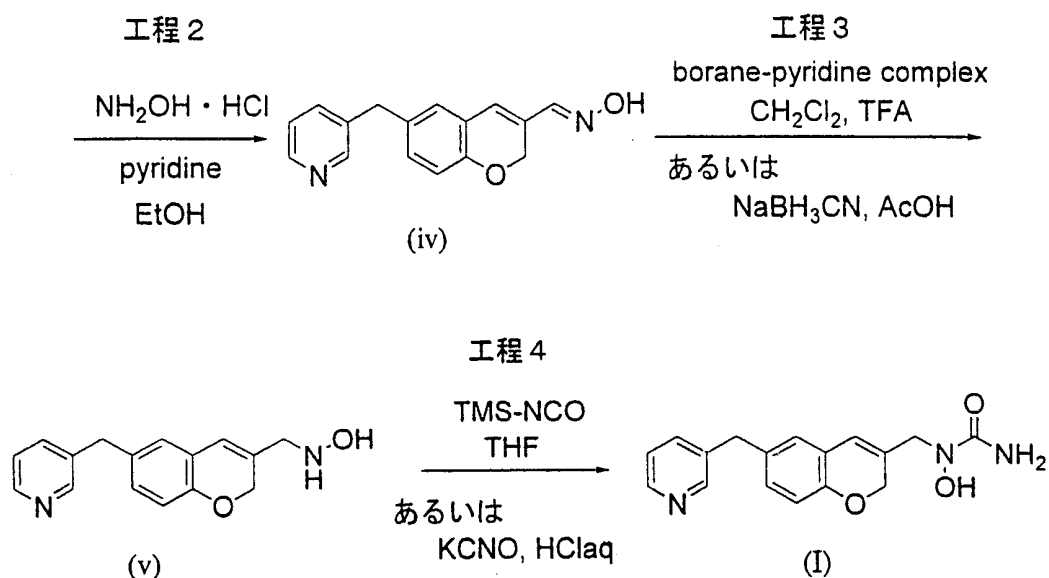
以下、本発明を更に詳細に説明する。

本発明は、前述の如く、式 (I) で表わされる N-ヒドロキシ-N-[6-(3-ピリジルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-イルメチル] 尿素およびその塩を提供する。そのような塩としては薬理的に許容しうる塩が好ましく、具体的には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、重亜硫酸、磷酸等の無機酸の塩、およびギ酸、酢酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、グルコン酸、乳酸、酒石酸、メタンサルホン酸、ベンゼンサルホン酸、トルエンサルホン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。更に、本発明には、上記 N-ヒドロキシ尿素誘導体およびその塩の水和物および溶媒和物も含まれる。

本発明に係る N-ヒドロキシ尿素誘導体は、例えば、以下に示す反応工程 1 ~ 4 からなる反応式 (1) の方法により製造することができ、また、この反応工程以外の方法によっても合成することができる。

反応式 (1)





上記反応工程において用いられる出発物質は、商業的に入手可能な化合物または既知の化合物から公知の方法にもとづいて合成される。

工程 1 : 3 - ( 3' - ホルミル - 4' - ヒドロキシベンジル ) ピリジン ( ii ) を、本反応を阻害しない溶媒、例えばテトラヒドロフランまたは 1, 4 - ジオキサン中、適当な塩基、例えば炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムの存在下、アクロレインと加熱条件下反応させることによってアルデヒド ( iii ) を合成することができる。

工程 2 : このアルデヒド ( iii ) を塩基、例えばピリジン、ピコリンまたはトリエチルアミン等の存在下、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノールまたはプロパノール中あるいは無溶媒で、ヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させることによってオキシム ( iv ) が得られる。

工程 3 : オキシム ( iv ) を適当な還元剤で還元することによってヒドロキシルアミン ( v ) を合成する。還元剤としては、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウム等の水素化ホウ素化合物あるいは、ボラン-ピリジン錯体、ボラン-ジメチルアミン錯体等のボラン-アミ

錯体を用い、酸性条件下、即ち適当な酸、例えば希塩酸、希硫酸等の無機酸、あるいはギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸の存在下、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロメタン類、またはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類中、あるいは無溶媒で、反応させることによってヒドロキシルアミン(v)を合成することができる。

工程4：ヒドロキシルアミン(v)を本反応を阻害しない溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、トリメチルシリルイソシアナートと反応させるか、あるいは酸性条件、例えば希塩酸または希硫酸条件下、シアン酸アルカリ、例えばシアン酸カリウムまたはシアン酸ナトリウム等と反応させることによって所望のN-ヒドロキシ尿素誘導体(I)を合成することができる。なおこのようにして得られたN-ヒドロキシ尿素誘導体(I)は、好ましくは、例えば再結晶、クロマトグラフィー等の既知の方法を単独で、又は組み合わせて行うことによって精製することができる。

工程1において原料として用いる3-(3'-ホルミル-4'-ヒドロキシベンジル)ピリジン(ii)は、例えば特開昭58-15972号公報に記載された公知の化合物である。

本発明の化合物をアレルギー性疾患または炎症性疾患の治療薬として用いる場合には、経口、または非経口などの適当な投与方法により投与することができる。経口投与用の形態としては、例えば錠剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、散剤、液剤、シロップ剤などが、また、非経口投与用の形態としては、例えば注射剤、外用剤、吸入剤などが挙げられる。これら医薬投与用組成物の製剤化に際しては、本発明の化合物又はその薬理学的に許容される塩を常法に従い調製することができる。

経口剤の場合には、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ショ糖などの賦形剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、硬化油などの滑沢剤、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、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ゼラチン、アラビアゴムなどの結合剤、グリセリン、エチレングリコールなどの湿潤剤、その他必要に応じて界面活性剤、矯味剤などを使用して所望の投与剤形に調製することができる。

また、非経口剤の場合には、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、寒天、トラガントガムなどの希釈剤を用いて、必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、香料、着色剤などを使用することができる。

本発明の化合物を、アレルギー性疾患および炎症性疾患の治療薬として処方する場合、その投与単位は本発明化合物として、成人一人あたり、経口投与の場合、1日5～1000mg、好ましくは5～100mg、非経口投与の場合、1日1～200mg、好ましくは1～20mgの範囲で投与され、それぞれ1日1～3回の分割投与により所望の治療効果が期待できる。また本発明の化合物は、ラット14日間反復毒性試験において無毒性量（NOAEL）が100mg/kg以上であった。

## 実施例

次に本発明を実施例に従って更に具体的に説明するが、本発明の範囲をこれらの実施例に限定するものでないことはいうまでもない。

### 実施例 1

(1) 3-ホルミル-6-(3-ピリジルメチル)-2H-1-ベ



ンゾピランの合成

3 - (3' -ホルミル - 4' -ヒドロキシベンジル) ピリジン 3 . 50 g (16.4 mmol) の 1, 4 -ジオキサン (40 ml) 溶液に、炭酸カリウム 2.21 g およびアクロレイン 2.20 ml を加え、100 °C で 30 分加熱した。次いで、セライトを用いて濾過し、濾液を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 から 1 : 2) で精製し、表題化合物の黄色結晶 3.88 g (収率 94.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  3.92(2H, s), 5.02(2H, s), 6.82(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.12(1H, dd,  $J=2.0, 8.3\text{Hz}$ ), 7.19(1H, s), 7.23(1H, dd,  $J=4.9, 7.8\text{Hz}$ ), 7.45-7.48(1H, m), 8.46-8.51(2H, m), 9.56(1H, s)

(2) 3 -ホルミル - 6 - (3 -ピリジルメチル) - 2 H - 1 -ベンゾピランオキシムの合成

3 -ホルミル - 6 - (3 -ピリジルメチル) - 2 H - 1 -ベンゾピラン 3.88 g (15.5 mmol) のエタノール (35 ml) とピリジン (35 ml) 混合溶液中に、ヒドロキシルアミン塩酸塩を室温で加え、2.5 時間攪拌し、その後溶液を減圧留去し、クロロホルム - メタノール (10 : 1) 中に分散した。次いで、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧留去した。溶媒留去中に析出した結晶を濾過し、表題化合物 3.46 g (収率 84.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  :  $\delta$  3.87(2H, s), 4.93(2H, s), 6.73-6.76(2H, m), 7.01-7.06(2H, m), 7.29(1H, dd,  $J=4.9, 7.8\text{Hz}$ ), 7.58-7.62(1H, m), 7.85(1H, s), 8.38-8.49(2H, m), 11.35(1H, s)

(3) N - [6 - (3 -ピリジルメチル) - 2 H - 1 -ベンゾピラン - 3 -イルメチル] ヒドロキシルアミンの合成

3-ホルミル-6-(3-ピリジルメチル)-2H-1-ベンゾピランオキシム 3.46 g (13.0 mmol) の塩化メチレン (16 ml) とトリフルオロ酢酸 (16 ml) 混合溶媒中に、-23℃でボラン-ピリジン錯体 13.1 ml を10分かけて滴下し、同温で30分攪拌し、濃アンモニア水を加え酸を中和した。次いで、水および10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、系内を塩基性にしたのち酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧留去した。残渣をフロリジルのカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1から15:1)で精製し、表題化合物のオイル 3.03 g (収率86.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$  :  $\delta$  3.41(2H, s), 3.84(2H, s), 4.72(2H, s), 6.33(1H, s), 6.66(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.87-6.96(2H, m), 7.29(1H, dd,  $J=4.9, 7.8\text{Hz}$ ), 7.39(1H, brs), 7.56-7.62(1H, m), 8.37-8.48(2H, m)

(4) N-ヒドロキシ-N-[6-(3-ピリジルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-イルメチル]尿素(化合物(I))の合成

N-[6-(3-ピリジルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-イルメチル]ヒドロキシルアミン 3.03 g (11.3 mmol) のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に、0℃で1.84 mlのトリメチルシリルイソシアナートを5分かけて滴下し、そのまま室温で一晩攪拌した。次いで、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:濃アンモニア水=300:9:1から100:9:1)で精製し、クロロホルム-メタノール-酢酸エチル混合溶媒中で再結晶を行うことによって、目的化合物の白色柱状晶 2.41 g (収率68.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$  :  $\delta$  3.84(2H, s), 4.03(2H, s), 4.66(2H, s), 6.33

(1H, s), 6.44(2H, s), 6.68(1H, d, J=7.8Hz), 6.90(1H, d, J=2.0Hz), 6.95(1H, dd, J=2.0, 7.8Hz), 7.29(1H, dd, J=4.9, 7.8Hz), 7.56-7.61(1H, m), 8.39(1H, dd, J=2.0, 4.9Hz), 8.48(1H, d, J=2.0Hz), 9.40(1H, s)

### 実施例 2 (錠剤の調製)

|                |         |
|----------------|---------|
| 化合物 ( I )      | 2 5 0 g |
| 乳糖             | 6 2 0 g |
| コーンスターチ        | 4 0 0 g |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 2 0 g   |
| ステアリン酸マグネシウム   | 1 0 g   |

上記の本発明化合物、乳糖およびコーンスターチを均一になるまで混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの 5 W / V % エタノール溶液を加えて練合し、顆粒化する。16メッシュの篩に通し整粒した後、常法により打錠し、1錠当たりの重量 130 mg、直径 7 mm、主薬含量 25 mg の錠剤とした。

### 実施例 3 (カプセル剤の調製)

|              |         |
|--------------|---------|
| 化合物 ( I )    | 2 5 0 g |
| 乳糖           | 6 2 0 g |
| アビセル         | 6 2 0 g |
| ステアリン酸マグネシウム | 1 0 g   |

上記の本発明化合物、乳糖、アビセル及びステアリン酸マグネシウムを均一になるまで十分に混合した後、3号カプセルに充填し、1カプセル当たりの内容物の重量 150 mg、主薬含量 25 mg のカプセル剤とした。

### 試験例 1 ( i n v i t r o におけるリポキシゲナーゼ阻害作用試験)

ラット多形核白血球を用い、ロイコトリエン B<sub>4</sub> の産生量を指標として実験を行った。SD系雄性ラット (日本クレア) に 12% カ

ゼインナトリウムを腹腔内投与し、16時間後に腹腔内洗浄を行い多形白血球を回収した。得られた多形白血球はリン酸緩衝液（137 mM NaCl, 3 mM KCl, 8 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 2 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>）に懸濁し（ $2.5 \times 10^5$  cells / 0.4 ml）、被験化合物（最終濃度  $10^{-5}$  M）を添加して10分間、さらに、カルシウム溶液（10 mM CaCl<sub>2</sub>, 0.86% NaCl）0.1 mlを添加して5分間、37℃でインキュベートを行った後、カルシウムイオノフォア（20 μM A-23187）1.25 μlにより反応を開始した。反応時間は5分間とし、メタノール250 μlで反応を停止した。反応停止後、20分間遠心し（4℃, 3000 rpm）、上清中のロイコトリエンB<sub>4</sub>量をEIA法（Cayman社製キット）により測定した。

被験化合物として、化合物（I）を用い上記の試験を行い、ロイコトリエンB<sub>4</sub>産生抑制作用（LTBI）をIC<sub>50</sub>で表1に示した。

#### 試験例2（in vitroにおけるトロンボキサン合成酵素阻害作用試験）

ヒト血小板ミクロソームを用い、トロンボキサンA<sub>2</sub>の安定代謝物であるトロンボキサンB<sub>2</sub>の産生量を指標として実験を行った。ヒト血小板ミクロソーム（50 μg protein/ml）と被験化合物（最終濃度  $10^{-6}$  M）とを含む緩衝液（20 mM Tris-HCl buffer, 1 mM EDTA, pH 7.5）を攪拌後、0℃で30分間インキュベートした。これにプロスタグランジンH<sub>2</sub>（100 ng / 2 μl）を加え、酸性にして反応を停止させた後、1 M Tris-Baseで中和し、3000 rpmで20分間遠心分離し、その上清中のトロンボキサンB<sub>2</sub>量をEIA法（Cayman社製キット）により測定した。

被験化合物として、前記の化合物（I）を用い上記の試験を行い、トロンボキサンB<sub>2</sub>産生抑制作用（TxSI）をIC<sub>50</sub>で表1に示した。

表 1

| LTBI<br>IC <sub>50</sub> (μM) | TxSI<br>IC <sub>50</sub> (μM) |
|-------------------------------|-------------------------------|
| 0.2                           | 0.3                           |

試験例3 (ex vivoにおけるリポキシゲナーゼ阻害作用とトロンボキサン合成酵素阻害作用試験)

実験動物はSD系雄性ラットを用い、実験前日から絶食させた。被験薬は0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウムで懸濁し、採血1時間前に経口投与した。採血は腹部大動脈より行い、トロンボキサン合成酵素阻害活性測定用および5-リポキシゲナーゼ阻害活性測定用に分注した。

5-リポキシゲナーゼ活性はロイコトリエンB<sub>4</sub>の産生量を指標とし、分注した血液に50 μMカルシウムイオノフォア（A-23187）を添加して反応を開始し（37℃、30分間）、1 mM Indomethacin、1 mM Phenidone、0.1 mM EGTAを添加して反応を停止した。血漿を遠心分離し（3000 rpm、20分間、4℃）、血漿中のロイコトリエンB<sub>4</sub>量をEIA法により測定した。

被験化合物としては、本発明の化合物（I）及び特開平3-83979号公報実施例記載の下記化合物（A）、（B）を用い、5-リポキシゲナーゼ阻害活性は、溶媒対照群（溶媒：5%アラビアゴム）に対する被験薬群の抑制率より50%阻害用量を算出し表2に示した。

また、トロンボキサン合成酵素活性はトロンボキサンA<sub>2</sub>の安定代謝物であるトロンボキサンB<sub>2</sub>の産生量を指標とし、分注した血液は自然凝集反応（25℃、90分間）を行い、血清を遠心分離し（3000rpm、20分間、4℃）、血清中のトロンボキサンB<sub>2</sub>量をEIA法により測定した。

被験化合物としては、本発明の化合物（I）及び特開平3-83979号公報実施例記載の下記化合物（A）、（B）を用い、トロンボキサン合成酵素阻害活性は、溶媒対照群（溶媒：5%アラビアゴム）に対する被験薬群の抑制率より50%阻害用量を算出し表2に示した。

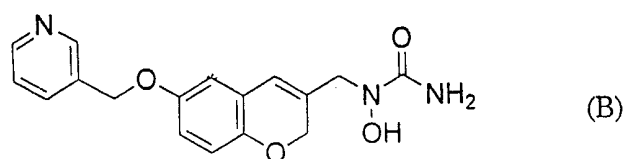
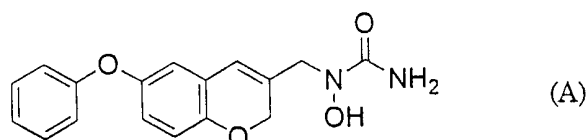


表 2

| 化合物 | LTBI<br>ED <sub>50</sub> (mg/kg) | TxSI<br>ED <sub>50</sub> (mg/kg) |
|-----|----------------------------------|----------------------------------|
| (I) | 1.7                              | 1.5                              |
| (A) | 1.7                              | >30                              |
| (B) | 9                                | >10                              |

上記の表2の結果より、特開平3-83979号公報の実施例記載の化合物はリポキシゲナーゼ阻害作用は有するがトロンボキサン合成酵素阻害作用は有さないことが分かり、本発明の化合物は、リポキシゲナーゼ阻害作用とトロンボキサン合成酵素阻害作用の二つ

の作用を併せ持つことが分かる。

試験例 4 (モルモットの抗原誘発気道収縮モデルに対する薬物作用)

卵白アルブミンで感作したモルモットを用い、5%アラビアゴムに懸濁した被験化合物を経口投与し、投与2時間後の抗原誘発気道収縮に対する抑制作用をコンツェットレズラー (Konzett-Rössler) 法にて測定した。

感作モルモット (一群5-7匹) を35 mg/kg ペントバルビタール麻酔下にて、気道内にカニューレを挿入して人工呼吸器に接続し、頸動脈内にカニューレを挿入して5 mg/kg スキサメトニウム及び5 mg/kg メピラミン処置を行った。次いでモルモットにネブライザーより、霧化した卵白アルブミンを吸入させて気道収縮を惹起し、人工呼吸器からの送気量に対する検出器への流出量の比を気道収縮率とし、気道収縮抑制活性を求めた。

被験化合物として本発明の化合物 (I) を用い、対照薬として、化合物 (A) 及びトロンボキササン合成酵素阻害薬である塩酸オザグレル OKY-046 を用いた。結果を以下の表 3 に示す。

表 3

|         | 投与量<br>(mg/kg) | 気道収縮抑制率<br>(%) |
|---------|----------------|----------------|
| 化合物 (I) | 50             | 75             |
| 化合物 (A) | 100            | 26             |
| OKY-046 | 100            | 42             |

表 3 の試験結果より、本発明化合物はモルモットの抗原誘発気道収縮モデルに対して対照化合物である化合物 (A) 及び市販薬剤の OKY-046 よりも気道収縮抑制率が高く、医薬として有用であることが分かる。

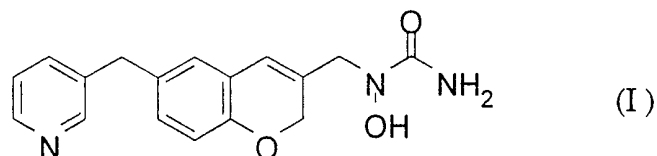
### 産業上の利用可能性

本発明化合物は、強いリポキシゲナーゼ阻害作用と強いトロンボキサン合成酵素阻害作用を有し、更に動物モデルにおいて強い気道収縮抑制作用を有することから、アレルギー性疾患または炎症性疾患の治療用薬剤として、具体的にはアラキドン酸の代謝産物が関与する各種疾患、たとえば喘息、慢性閉塞性肺疾患、乾癬、腸炎、腎炎、虚血などの治療薬、予防薬として有用である。



## 請 求 の 範 囲

1. 式 (I) :



で表される N-ヒドロキシ-N-[6-(3-ピリジルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-イルメチル]尿素及びその塩。

2. 請求の範囲第1項に記載の N-ヒドロキシ尿素誘導体もしくはその薬理学上許容しうる塩またはその水和物もしくは溶媒和物と、薬理的に許容しうる担体とを含んでなる抗アレルギー薬または抗炎症薬。

3. 請求の範囲第1項に記載の N-ヒドロキシ尿素誘導体もしくはその薬理学上許容しうる塩またはその水和物もしくは溶媒和物と、薬理的に許容しうる担体とを含んでなる抗喘息薬。

4. 請求の範囲第1項に記載の N-ヒドロキシ尿素誘導体もしくはその薬理学上許容しうる塩またはその水和物もしくは溶媒和物と、薬理的に許容しうる担体とを含んでなるトロンボキサン合成酵素阻害薬。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05034

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07D405/06, A61K31/44

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.Cl<sup>6</sup> C07D405/06, A61K31/44

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)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                  | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | JP, 3-83979, A (CIBA-Geigy AG.),<br>9 April, 1991 (09. 04. 91)<br>& EP, 412939, A1 & AU, 9060895, A<br>& NO, 9003533, A & CA, 2023016, A<br>& PT, 94912, A & FI, 9003928, A<br>& ZA, 9006328, A                     | 1-4                   |
| A         | JP, 6-9571, A (Gruenenthal GmbH.),<br>18 January, 1994 (18. 01. 94)<br>& DE, 4204686, A & EP, 557787, A1<br>& US, 5356921, A                                                                                        | 1-4                   |
| A         | JP, 5-178855, A (Eisai Co., Ltd.),<br>20 July, 1993 (20. 07. 93)<br>& AU, 9213990, A & NO, 9201282, A<br>& CA, 2064992, A & FI, 9201303, A<br>& ZA, 9202299, A & TW, 198031, A<br>& CN, 1065457, A & US, 5300518, A | 1-4                   |

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

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

 Date of the actual completion of the international search  
27 January, 1999 (27. 01. 99)

 Date of mailing of the international search report  
9 February, 1999 (09. 02. 99)

 Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                           |                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                           |                  |
| Int. Cl <sup>o</sup> C07D405/06, A61K31/44                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                           |                  |
| 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 <sup>o</sup> C07D405/06, A61K31/44                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                           |                  |
| 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)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                           |                  |
| REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                           |                  |
| C. 関連すると認められる文献                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                           |                  |
| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号 |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | JP, 3-83979, A (チバーガ イー アクチェンゲゼルシャフト)<br>9. 4月. 1991 (09. 04. 91)<br>&EP, 412939, A1 &AU, 9060895, A &NO, 9003533, A &CA, 2023016, A<br>&PT, 94912, A &FI, 9003928, A &ZA, 9006328, A     | 1-4              |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | JP, 6-9571, A (グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト・ヘ・シュレンクテル・ハフツング)<br>18. 1月. 1994 (18. 01. 94)<br>&DE, 4204686, A &EP, 557787, A1 &US, 5356921, A                                                       | 1-4              |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | JP, 5-178855, A (エーザイ株式会社) 20. 7月. 1993 (20. 07. 93)<br>&AU, 9213990, A &NO, 9201282, A &CA, 2064992, A &FI, 9201303, A<br>&ZA, 9202299, A &TW, 198031, A &CN, 1065457, A &US, 5300518, A | 1-4              |
| <input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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<br>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの<br>「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<br>「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)<br>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願<br>の日の後に公表された文献<br>「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<br>「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<br>「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<br>「&」 同一パテントファミリー文献 |                                                                                                                                                                                           |                  |
| 国際調査を完了した日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 27. 01. 99                                                                                                                                                                                | 国際調査報告の発送日       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                           | 09.02.99         |
| 国際調査機関の名称及びあて先                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 特許庁審査官 (権限のある職員)                                                                                                                                                                          | 4 C 9 6 3 8      |
| 日本国特許庁 (ISA/JP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 浅見 節子                                                                                                                                                                                     |                  |
| 郵便番号100-8915                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                           |                  |
| 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 電話番号 03-3581-1101                                                                                                                                                                         | 内線 3454          |