

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3985121号
(P3985121)

(45) 発行日 平成19年10月3日(2007.10.3)

(24) 登録日 平成19年7月20日(2007.7.20)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 215/36 (2006.01) C O 7 D 215/36
A 6 1 K 31/4704 (2006.01) A 6 1 K 31/4704
A 6 1 P 25/04 (2006.01) A 6 1 P 25/04

請求項の数 10 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願平11-309256	(73) 特許権者	000149435
(22) 出願日	平成11年10月29日(1999.10.29)		株式会社大塚製薬工場
(65) 公開番号	特開2001-131153(P2001-131153A)		徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
(43) 公開日	平成13年5月15日(2001.5.15)	(74) 代理人	100065215
審査請求日	平成15年11月20日(2003.11.20)		弁理士 三枝 英二
		(74) 代理人	100076510
			弁理士 掛樋 悠路
		(74) 代理人	100086427
			弁理士 小原 健志
		(74) 代理人	100090066
			弁理士 中川 博司
		(74) 代理人	100094101
			弁理士 館 泰光
		(74) 代理人	100099988
			弁理士 斎藤 健治

最終頁に続く

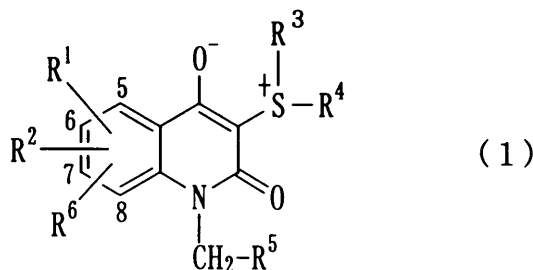
(54) 【発明の名称】 ジヒドロキノリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式

【化1】



〔式中、R¹、R²及びR⁶はそれぞれ水素原子、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を示し、R³は低級アルキル基を示し、R⁴はフェニル環上に低級アルコキシ基の1~3個を有するフェニル低級アルコキシ低級アルキル基又はフェニル環上に低級アルコキシ基の1~3個を有するフェノキシ低級アルキル基を示し、R⁵は低級アルコキシ基の1~3個を有することのあるフェニル基を示す。〕

で表されるジヒドロキノリン誘導体。

【請求項2】

R¹、R²及びR⁶の置換位置がそれぞれ6位、7位及び8位である請求項1に記載の一

般式(1)で表わされるジヒドロキノリン誘導体。

【請求項3】

R⁴ がトリ低級アルコキシフェニル低級アルコキシ低級アルキル基又はトリ低級アルコキシフェノキシ低級アルキル基である請求項2に記載のジヒドロキノリン誘導体。

【請求項4】

R¹、R²及びR⁶がそれぞれ水素原子であるか、R¹、R²及びR⁶がそれぞれ低級アルコキシ基であるか、R¹及びR²がそれぞれ低級アルコキシ基で且つR⁶が水素原子であるか、或いはR¹及びR⁶がそれぞれ水素原子で且つR²がハロゲン原子である請求項2又は3に記載のジヒドロキノリン誘導体。

【請求項5】

R²が塩素原子である請求項4に記載のジヒドロキノリン誘導体。

【請求項6】

R⁵が4-メトキシフェニル基又は3,4,5-トリメトキシフェニル基である請求項5に記載のジヒドロキノリン誘導体。

【請求項7】

R³がメチル基で且つR⁴が2-(3,4,5-トリメトキシベンジルオキシ)エチル基又は3-(3,4,5-トリメトキシフェノキシ)プロピル基である請求項6に記載のジヒドロキノリン誘導体。

【請求項8】

7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3-[メチル-2-(3,4,5-トリメトキシベンジルオキシ)エチルスルホニオ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-オラート、7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3-[メチル-3-(3,4,5-トリメトキシフェノキシ)プロピルスルホニオ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-オラート及び7-クロロ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-3-[メチル-3-(3,4,5-トリメトキシフェノキシ)プロピルスルホニオ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-オラートから選ばれる請求項7に記載のジヒドロキノリン誘導体。

【請求項9】

請求項1に記載のジヒドロキノリン誘導体及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

【請求項10】

請求項1に記載のジヒドロキノリン誘導体を有効成分として含有する鎮痛剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規なジヒドロキノリン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】

本発明誘導体は、文献未載の新規化合物である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は医薬品、特に鎮痛作用を有し鎮痛剤として有用な化合物を提供することを目的とする。

【0004】

本発明者らは、従来より、医薬品として有用な薬理活性を有する化合物の研究、開発を進めてきており、その課程で先に血糖降下作用を有し血糖降下剤として糖尿病の治療及び予防に有効な一連のジヒドロキノリン化合物の合成に成功し、該化合物に係る発明を特許出願した(特開平9-255658号公報参照)。

【0005】

引き続き研究の結果、本発明者らは、上記化合物と共通するジヒドロキノリン骨格を有す

10

20

30

40

50

るが、特にその 1 位置換基において明確に区別される他の一連の新規なジヒドロキノリン誘導体の合成に成功すると共に、之等の新規な誘導体が上記先の化合物の有する血糖降下作用とは本質的に異なり、しかも該作用からは予測できない鎮痛作用を有することを見出し、ここに上記目的に合致する本発明を完成するに至った。

【 0 0 0 6 】

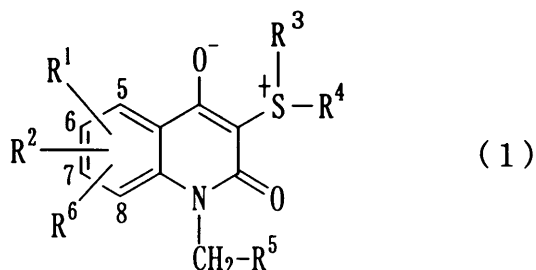
【課題を解決するための手段】

本発明によれば、下記一般式 (1) で表される新規なジヒドロキノリン誘導体が提供される。

一般式 (1) :

【 0 0 0 7 】

【化 2 】



【 0 0 0 8 】

〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^6 はそれぞれ水素原子、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を示し、 R^3 は低級アルキル基を示し、 R^4 はフェニル環上に低級アルコキシ基の 1 ~ 3 個を有するフェニル低級アルコキシ低級アルキル基又はフェニル環上に低級アルコキシ基の 1 ~ 3 個を有するフェノキシ低級アルキル基を示し、 R^5 は低級アルコキシ基の 1 ~ 3 個を有することのあるフェニル基を示す。〕

【 0 0 0 9 】

【発明の実施の形態】

本発明誘導体を表わす上記一般式 (1) 中、 R^1 ~ R^6 で示される各基としては、次のものを例示することができる。

【 0 0 1 0 】

即ち、 R^1 、 R^2 及び R^6 で示される低級アルコキシ基並びに R^4 及び R^5 で示されるフェニル環上の置換基としての低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖状又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。

【 0 0 1 1 】

R^1 、 R^2 及び R^6 で示されるハロゲン原子には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が包含される。

【 0 0 1 2 】

R^3 で示される低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【 0 0 1 3 】

R^4 で示される、フェニル環上に低級アルコキシ基の 1 ~ 3 個を有するフェニル低級アルコキシ低級アルキル基としては、2-メトキシベンジルオキシメチル、3-メトキシベンジルオキシメチル、4-メトキシベンジルオキシメチル、2-(4-メトキシベンジルオキシ)エチル、3-(4-メトキシベンジルオキシ)プロピル、4-(4-メトキシベンジルオキシ)ブチル、5-(4-メトキシベンジルオキシ)ペンチル、6-(4-メトキシベンジルオキシ)ヘキシル、3,4-ジメトキシベンジルオキシメチル、2-(3,4-ジメトキシベンジルオキシ)エチル、3-(3,4-ジメトキシベンジルオキシ)プロピル、4-(3,4-ジメトキシベンジルオキシ)ブチル、5-(3,4-ジメトキシベ

10

20

30

40

50

ンジルオキシ)ペンチル、6 - (3, 4 - ジメトキシベンジルオキシ)ヘキシル、3, 4, 5 - トリメトキシベンジルオキシメチル、2 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンジルオキシ)エチル、3 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンジルオキシ)プロピル、4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンジルオキシ)ブチル、5 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンジルオキシ)ペンチル、6 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンジルオキシ)ヘキシル、2 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル)エトキシメチル、3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル)プロポキシメチル、4 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル)ブトキシメチル、5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル)ペンチルオキシメチル、6 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル)ヘキシルオキシメチル、2 - [2 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル)エトキシ]エチル、3 - [3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル)プロポキシ]プロピル、4 - [4 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル)ブトキシ]ブチル、5 - [5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル)ペンチルオキシ]ペンチル、6 - [6 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル)ヘキシルオキシ]ヘキシル、2, 4, 5 - トリメトキシベンジルオキシメチル、2 - (2, 4, 5 - トリメトキシベンジルオキシ)エチル、3 - (2, 4, 5 - トリメトキシベンジルオキシ)プロピル、4 - (2, 4, 5 - トリメトキシベンジルオキシ)ブチル、5 - (2, 4, 5 - トリメトキシベンジルオキシ)ペンチル、6 - (2, 4, 5 - トリメトキシベンジルオキシ)ヘキシル基等を例示できる。

10

【0014】

R⁴ で示される、フェニル環上に低級アルコキシ基の1~3個を有するフェノキシ低級アルキル基としては、2 - メトキシフェノキシメチル、3 - メトキシフェノキシメチル、4 - メトキシフェノキシメチル、2 - (4 - メトキシフェノキシ)エチル、3 - (4 - メトキシフェノキシ)プロピル、4 - (4 - メトキシフェノキシ)ブチル、5 - (4 - メトキシフェノキシ)ペンチル、6 - (4 - メトキシフェノキシ)ヘキシル、3, 4 - ジメトキシフェノキシメチル、2 - (3, 4 - ジメトキシフェノキシ)エチル、3 - (3, 4 - ジメトキシフェノキシ)プロピル、4 - (3, 4 - ジメトキシフェノキシ)ブチル、5 - (3, 4 - ジメトキシフェノキシ)ペンチル、6 - (3, 4 - ジメトキシフェノキシ)ヘキシル、3, 4, 5 - トリメトキシフェノキシメチル、2 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェノキシ)エチル、3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェノキシ)プロピル、4 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェノキシ)ブチル、5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェノキシ)ペンチル、6 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェノキシ)ヘキシル、2, 4, 5 - トリメトキシフェノキシメチル、2 - (2, 4, 5 - トリメトキシフェノキシ)エチル、3 - (2, 4, 5 - トリメトキシフェノキシ)プロピル、4 - (2, 4, 5 - トリメトキシフェノキシ)ブチル、5 - (2, 4, 5 - トリメトキシフェノキシ)ペンチル、6 - (2, 4, 5 - トリメトキシフェノキシ)ヘキシル、2, 4, 6 - トリメトキシフェノキシメチル、2 - (2, 4, 6 - トリメトキシフェノキシ)エチル、3 - (2, 4, 6 - トリメトキシフェノキシ)プロピル、4 - (2, 4, 6 - トリメトキシフェノキシ)ブチル、5 - (2, 4, 6 - トリメトキシフェノキシ)ペンチル、6 - (2, 4, 6 - トリメトキシフェノキシ)ヘキシル基等を例示できる。

20

30

【0015】

また、R⁵ で示される、低級アルコキシ基の1~3個を有することのあるフェニル基としては、無置換のフェニル基に加えて、2 - メトキシフェニル、3 - メトキシフェニル、4 - メトキシフェニル、4 - エトキシフェニル、4 - プロポキシフェニル、4 - ブトキシフェニル、4 - ペンチルオキシフェニル、4 - ヘキシルオキシフェニル、2, 3 - ジメトキシフェニル、2, 4 - ジメトキシフェニル、2, 5 - ジメトキシフェニル、2, 6 - ジメトキシフェニル、3, 4 - ジメトキシフェニル、3, 5 - ジメトキシフェニル、3, 4 - ジエトキシフェニル、3, 4 - ジプロポキシフェニル、3, 4 - ジブトキシフェニル、3, 4 - ジペンチルオキシフェニル、3, 4 - ジヘキシルオキシフェニル、3, 4, 5 - トリメトキシフェニル、2, 3, 4 - トリメトキシフェニル、2, 3, 5 - トリメトキシフェニル、2, 3, 6 - トリメトキシフェニル、2, 4, 6 - トリメトキシフェニル、2,

40

50

4, 5 - トリメトキシフェニル、3, 4, 5 - トリエトキシフェニル、3, 4, 5 - トリプロポキシフェニル、3, 4, 5 - トリブトキシフェニル、3, 4, 5 - トリペンチルオキシフェニル、3, 4, 5 - トリヘキシルオキシフェニル基等を例示できる。

【0016】

本発明に係わる前記一般式(1)で表わされるジヒドロキノリン誘導体は、鎮痛作用を有しており、鎮痛剤として、特に神経因性疼痛の緩和のための鎮痛剤として有用である。また、本発明化合物は、従来の鎮痛剤有効成分にみられる如き依存性、習慣性、幻覚等の副作用を示さない特徴を有しており、之等の点でも鎮痛剤として特に有効である。

【0017】

かかる鎮痛剤としてより有効な本発明化合物としては、前記一般式(1)中、 R^1 、 R^2 及び R^6 の置換位置がそれぞれ6位、7位及び8位である化合物を挙げることができる。 10

【0018】

該化合物中では、 R^1 、 R^2 及び R^6 がそれぞれ水素原子であるか、 R^1 、 R^2 及び R^6 がそれぞれ低級アルコキシ基であるか、 R^1 及び R^2 がそれぞれ低級アルコキシ基で且つ R^6 が水素原子であるか、或いは R^1 及び R^6 がそれぞれ水素原子で且つ R^2 がハロゲン原子である化合物が好適である。

【0019】

特にこれらの好適化合物の内でも、 R^4 がトリ低級アルコキシフェニル低級アルコキシ低級アルキル基又はトリ低級アルコキシフェノキシ低級アルキル基である化合物； R^2 が塩素原子である化合物； R^5 が4 - メトキシフェニル基又は3, 4, 5 - トリメトキシフェニル基である化合物はより好ましい。 20

【0020】

かかる好ましい化合物における各基の一層好ましい具体例としては、 R^3 がメチル基及び R^4 が2 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンジルオキシ)エチル基又は3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェノキシ)プロピル基を挙げることができる。

【0021】

最も好ましい化合物には、7 - クロロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - [メチル - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンジルオキシ)エチルスルホニオ] - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート、7 - クロロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - [メチル - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェノキシ)プロピルスルホニオ] - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート及び7 - クロロ - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンジル) - 3 - [メチル - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェノキシ)プロピルスルホニオ] - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラートが包含される。 30

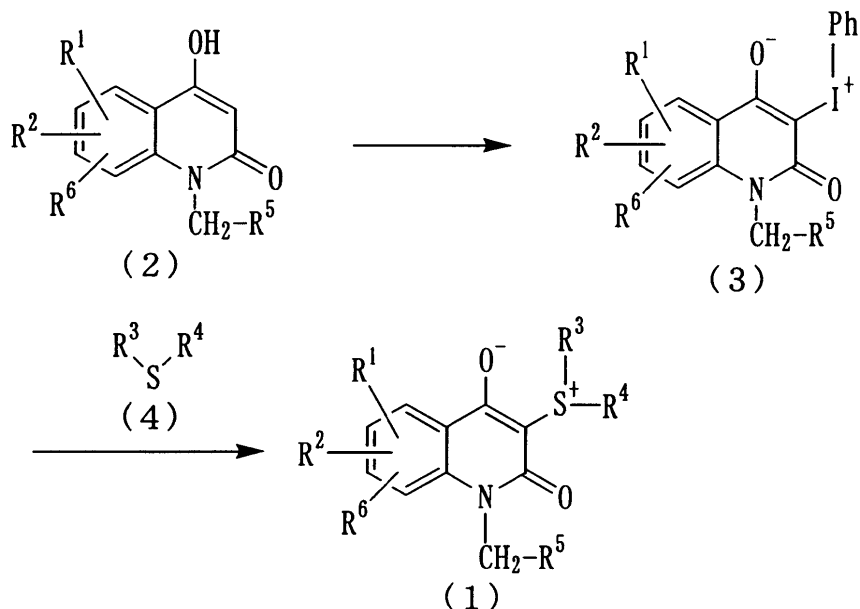
【0022】

本発明化合物は、種々の方法により製造することができる。その例を以下に反応工程式を挙げて説明する。

【0023】

【化3】

〔反応行程式－１〕



10

【 0 0 2 4 】

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は前記に同じ。〕

20

上記工程式によれば、まず化合物(2)を、アルカリの存在下に、ヨードベンゼンジアセテートと反応させることにより化合物(3)を得る。該反応においては、溶媒として水、ジメチルホルムアミド(DMF)等を好適に使用でき、アルカリとしては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等を使用できる。上記アルカリ及びヨードベンゼンジアセテートの使用量は、それぞれ原料化合物を基準として等モル量～少過剰量とするのが好ましい、反応は0～室温付近の温度で約1～10時間を要して行なわれる。

【 0 0 2 5 】

次に、上記で得られる化合物(3)をチオエーテル誘導体(4)と反応させることにより本発明化合物(1)を得ることができる。該反応は、メタノール、エタノール、トリフルオロエタノール等の低級アルコール系溶媒を用いて、*p*-トルエンスルホン酸、酢酸等の酸触媒を適量添加して行なうことができる。チオエーテル誘導体(4)の使用量は、化合物(3)に対して1～10倍モル量程度とするのがよく、反応は室温～還流温度にて10分～24時間程度で完了する。

30

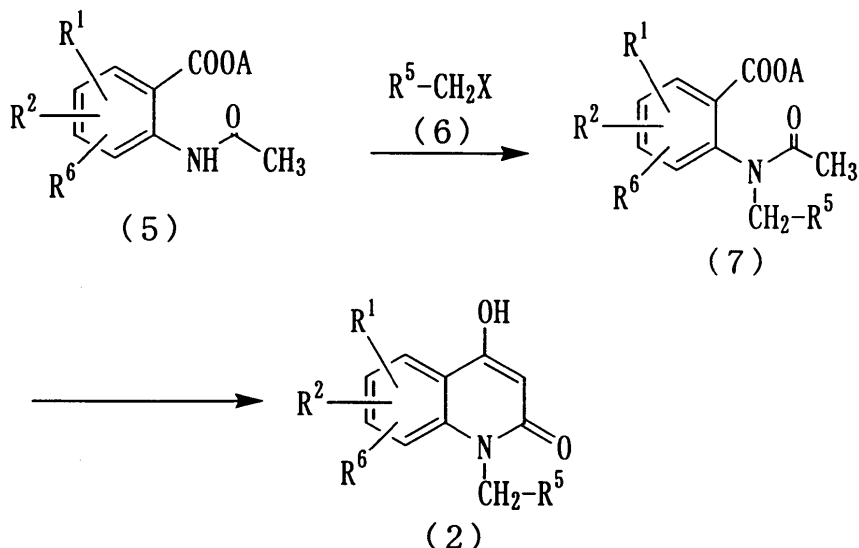
【 0 0 2 6 】

尚、上記反応工程式-1において出発原料とする化合物(2)は、例えば下記反応工程式-2に示す方法により製造することができる。

【 0 0 2 7 】

【化4】

〔反応行程式-2〕



10

【0028】

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 及び R^6 は前記に同じ。A は低級アルキル基を、また X はハロゲン原子をそれぞれ示す。]

20

即ち、まず化合物 (5) をベンジルハライド誘導体 (6) と反応させて化合物 (7) を得る。該反応は、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMA) 等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムエトキシド等のアルカリの存在下に、0 ~ 室温にて 1 ~ 20 時間を要して行われる。ここで、上記ベンジルハライド誘導体 (6) 及びアルカリの使用量は、それぞれ化合物 (5) に対して 1 ~ 少過剰モル量とするのがよい。

次に、上記で得られる化合物 (7) を、塩基と処理することにより、化合物 (2) を得ることが出来る。該処理反応は、ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン等の不活性溶媒中、塩基としてカリウム - t - ブトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム等を 1 ~ 過剰当量用い、溶媒の沸点付近の温度で 30 分 ~ 10 時間程度を要して行われる。

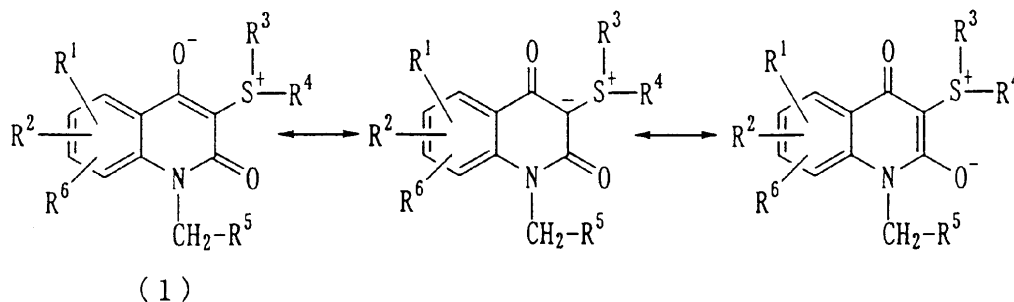
30

【0029】

上記のごとくして得られる本発明化合物 (1) は、下記に示す共鳴構造をとると考えられ、従って、それらのいずれの構造式でも表し得る。

【0030】

【化5】



40

【0031】

上記反応工程式に示した各工程における目的化合物は、通常分離手段により容易に単離精製できる。該手段としては、例えば吸着クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、再結晶、溶媒抽出等を例示できる。

【0032】

50

本発明化合物は、硫黄原子及びノ又は炭素原子を不斉中心とする光学異性体が存在し、本発明は光学活性体であるR体及びS体並びにラセミ体のいずれをも包含する。上記光学活性体は、慣用の方法、例えば公知の光学分割剤を使用する方法等で分離することができる。

【0033】

本発明医薬組成物は、上記一般式(1)で表わされる化合物を有効成分として、これを適当な薬学的に許容される担体と共に用いて、一般的な医薬製剤の形態とされ実用される。

【0034】

本発明医薬組成物に利用される上記担体としては、製剤の使用形態に応じて通常使用される、充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤又は賦形剤を例示でき、これらは得られる製剤の投与単位形態に応じて適宜選択使用される。

10

【0035】

上記医薬製剤の投与単位形態としては、各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、軟膏剤等が挙げられる。

【0036】

錠剤の形態に成形するに際しては、上記担体として、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、リン酸カリウム等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム、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、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム等の崩壊剤；ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド等の界面活性剤；白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、デンプン等の保湿剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。

20

【0037】

更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

30

【0038】

丸剤の形態に成形するに際しては、上記担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤；ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

【0039】

坐剤の形態に成形するに際しては、上記担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を使用できる。

40

【0040】

カプセル剤は、常法に従い、通常本発明化合物を上記で例示した各種の担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調整される。

【0041】

本発明医薬組成物が液剤、乳剤、懸濁剤等の注射剤として調製される場合、之等は殺菌され且つ血液と等張であるのが好ましく、之等の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。尚、この場合等張性の溶液を調整するに十分な量の食塩、ブドウ糖又はグリセリンを製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤

50

、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0042】

ペースト、クリーム、ゲル等の軟膏剤の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

【0043】

更に、本発明医薬組成物中には、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させることもできる。

【0044】

本発明医薬組成物中に含有されるべき一般式(1)で表わされる本発明化合物(有効成分化合物)の量は、特に限定されず広範囲より適宜選択されるが、通常医薬組成物中に約0.5~90重量%、好ましくは約1~85重量%含有されるものとするのがよい。

10

【0045】

上記医薬組成物の投与方法は、特に制限がなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与され、注射剤は単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じ単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与され、坐剤は直腸内投与される。

【0046】

上記医薬組成物の投与量は、その用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分である本発明化合物の量が1日成人1人当たり体重1kg当り約0.5~20mg、好ましくは1~10mg程度とするのがよく、該製剤は1日に1回又は2~4回に分けて投与することができる。

20

【0047】

【実施例】

以下に、本発明化合物の製造例を実施例として挙げる。また本発明化合物の製造のための原料化合物(中間体)の製造例を参考例として挙げる。

【0048】

各例で得られた化合物の構造、融点及び¹H-NMRスペクトルデータを第1表に記載する。尚、¹H-NMRスペクトルは、内部基準としてTMS(テトラメチルシラン)を用いて測定した。測定溶媒は特に明示しない限り、DMSO(ジメチルスルホキシド)-d₆を使用した。

30

【0049】

【参考例1】

7-クロロ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリンの製造

2.9gの水素化ナトリウムを100mlのDMFに懸濁した液に、氷冷下、15.0gの2-アセチルアミノ-4-クロロ安息香酸メチルを加え、10分間攪拌し、さらに、11.4gの4-メトキシベンジルクロリドを加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル200mlで2回抽出し、この抽出液を100mlの水で3回洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(溶出液...酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)で精製し、18.0gの2-[アセチル-(4-メトキシベンジル)アミノ]-4-クロロ安息香酸メチルの油状物を得た。

40

【0050】

¹H-NMR(: ppm); 1.83(3H,s), 3.76(3H,s), 3.79(3H,s), 4.37(1H,d,J=14.3), 5.09(1H,d,J=14.3), 6.78(2H,d,J=8.9), 6.93(1H,s), 7.07(2H,d,J=8.9), 7.39(1H,d,J=8.4), 7.89(1H,d,J=8.4) (CDCl₃)

上記で得られた化合物18.0gを200mlのキシレンに溶かし、14.5gのカリウム-t-ブトキシドを加え、130℃で1時間攪拌した。反応液を水200mlで抽出し、この抽出液をクエン酸で中和した。析出した結晶を濾取し、メタノール及びジエチルエ

50

ーテルで順次洗浄し、目的化合物の結晶 13.2 g (融点: 287 ~ 290)を得た。これを化合物(1)とする。

【0051】

^1H -NMR (: ppm) ; 3.71(3H,s) , 5.38(2H,s) , 5.98(1H,s) , 6.88(2H,d,J=8.7) , 7.14(2H,d,J=8.7) , 7.23(1H,d,J=8.4) , 7.40(1H,s) , 7.89(1H,d,J=8.4) , 11.69(1H,brs)

上記と同様にして、下記(2)~(7)の各化合物を製造した。

(2) 4 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 - オキソ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシベンジル) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン

融点 : 246 ~ 249

^1H -NMR (: ppm) ; 3.61(3H,s) , 3.67(6H,s) , 3.78(6H,s) , 5.40(2H,s) , 5.88(1H,s) , 6.66(2H,s) , 6.93(1H,s) , 7.28(1H,s) , 11.34(1H,brs)

(3) 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 6 , 7 , 8 - トリメトキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン

融点 : 254 ~ 257

^1H -NMR (: ppm) ; 3.75(3H,s) , 3.84(6H,s) , 5.58(2H,s) , 5.93(1H,s) , 6.98-7.35(6H,m) , 11.52(1H,brs)

(4) 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシベンジル) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン

融点 : 245 ~ 248

^1H -NMR (: ppm) ; 3.62(3H,s) , 3.68(6H,s) , 5.37(2H,s) , 5.98(1H,s) , 6.57(2H,s) , 7.26(1H,d,J=8.4) , 7.49(1H,s) , 7.90(1H,d,J=8.4) , 11.70(1H,brs)

(5) 7 - クロロ - 1 - (3 , 4 - ジメトキシベンジル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン

融点 : 259 ~ 262

^1H -NMR (: ppm) ; 3.69(3H,s) , 3.71(3H,s) , 5.37(2H,s) , 5.98(1H,s) , 6.60(1H,d,J=8.4) , 6.85(1H,d,J=8.4) , 6.97(1H,s) , 7.24(1H,d,J=8.4) , 7.43(1H,s) , 7.89(1H,d,J=8.4) , 11.70(1H,brs)

(6) 1 - ベンジル - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン

融点 : 285 ~ 288

^1H -NMR (: ppm) ; 5.46(2H,s) , 5.99(1H,s) , 6.57(2H,s) , 7.11-7.39(7H,m) , 7.90(1H,d,J=8.4) , 11.72(1H,brs)

(7) 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシベンジル) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン

融点 : 262 ~ 265

^1H -NMR (: ppm) ; 3.61(3H,s) , 3.67(6H,s) , 5.37(2H,s) , 5.99(1H,s) , 6.55(2H,s) , 7.21(1H,dd,J=6.9,7.9) , 7.40(1H,d,J=8.4) , 7.52(1H,dd,J=6.9,8.4) , 7.91(1H,d,J=7.9) , 11.56(1H,brs)

【0052】

【参考例2】

7 - クロロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキソ - 3 - フェニルヨードニウム - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラートの製造

4.6 g の炭酸ナトリウムを水 150 ml に溶解し、この水溶液に、上記参考例1で製造した化合物(1)のDMF 100 ml 溶液を加え、更に室温下、ヨードベンゼンジアセテート 13.3 g を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、析出した結晶を濾取し、水及びジエチルエーテルで順次洗浄後、50 で5時間減圧乾燥して、目的化合物の結晶 20.4 g (融点: 144 ~ 145)を得た。これを化合物(8)とする。

【0053】

^1H -NMR (: ppm) ; 3.70(3H,s) , 5.37(2H,s) , 6.86(2H,d,J=8.7) , 7.07-7.18

10

20

30

40

50

(3H,m), 7.28(1H,s), 7.37-7.56(3H,m), 7.85(2H,d,J=8.2), 8.02(1H,d,J=8.4)

上記と同様にして、下記(9)~(14)の各化合物を製造した。

(9) 6, 7 - ジメトキシ - 2 - オキソ - 3 - フェニルヨードニウム - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンジル) - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート

融点: 120 ~ 122

¹H - NMR (: ppm); 3.59(3H,s), 3.60(6H,s), 3.75(6H,s), 5.37(2H,s), 6.63(2H,s), 6.83(1H,s), 7.35-7.55(4H,m), 7.84(2H,d,J=7.4)

(10) 1 - ベンジル - 6, 7, 8 - トリメトキシ - 2 - オキソ - 3 - フェニルヨードニウム - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート

融点: 86 ~ 89

¹H - NMR (: ppm); 3.38(3H,s), 3.72(3H,s), 3.80(3H,s), 5.58(2H,s), 7.01-7.52(9H,m), 7.82(2H,d,J=7.2)

(11) 7 - クロロ - 2 - オキソ - 3 - フェニルヨードニウム - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンジル) - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート

融点: 126 ~ 128

¹H - NMR (: ppm); 3.60(9H,s), 5.36(2H,s), 6.53(2H,s), 7.12(2H,d,J=8.4), 7.33-7.42(3H,m), 7.46-7.55(1H,m), 7.86(2H,d,J=7.4), 8.00(1H,d,J=8.4)

(12) 7 - クロロ - 1 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - オキソ - 3 - フェニルヨードニウム - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート

融点: 150 ~ 151

¹H - NMR (: ppm); 3.61(3H,s), 3.68(3H,s), 5.35(2H,s), 6.66(1H,d,J=8.4), 6.84(1H,d,J=8.4), 6.87(1H,s), 7.19(1H,d,J=8.4), 7.29(1H,s), 7.33-7.54(3H,m), 7.85(2H,d,J=7.4), 8.01(1H,d,J=8.4)

(13) 1 - ベンジル - 7 - クロロ - 2 - オキソ - 3 - フェニルヨードニウム - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート

融点: 129 ~ 131

¹H - NMR (: ppm); 5.45(2H,s), 7.03-7.31(7H,m), 7.37-7.57(3H,m), 7.86(2H,d,J=7.9), 8.04(1H,d,J=8.4)

(14) 2 - オキソ - 3 - フェニルヨードニウム - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンジル) - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート

融点: 138 ~ 141

¹H - NMR (: ppm); 3.58(3H,s), 3.59(6H,s), 5.35(2H,s), 6.51(2H,s), 7.07(1H,dd,J=7.4,7.4), 7.32-7.53(4H,m), 7.85(2H,d,J=7.9), 8.04(1H,d,J=7.9)

【0054】

【実施例1】

7 - クロロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - [メチル - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンジルオキシ)エチルスルホニオ] - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラートの製造

トリフルオロエタノール 15 ml に、上記参考例 2 で製造した化合物(8)の 2.0 g、メチル[2 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンジルオキシ)エチル]スルフィド 1.3 g 及びパラトルエンスルホン酸 50 mg を溶かし、室温で 30 分攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液...クロロホルム:エタノール = 20:1)で精製し、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄して、目的化合物の結晶 1.9 g を得た。

【0055】

【実施例2~21】

参考例 2 の(8)~(14)の各化合物を原料として用いて、実施例 1 と同様にして、第 1 表に記載の各化合物を製造した。

【0056】

【表1】

10

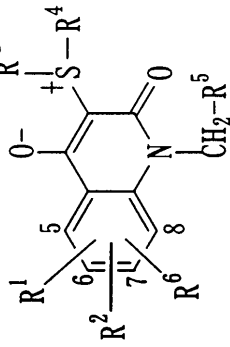
20

30

40

50

第 1 表



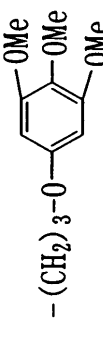
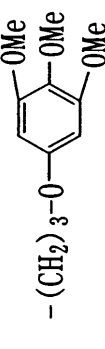
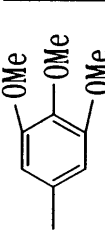
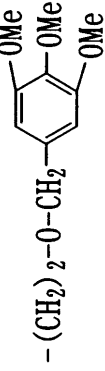
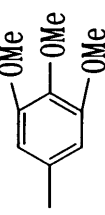
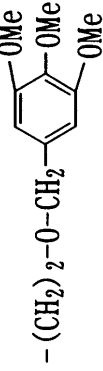
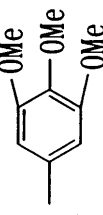
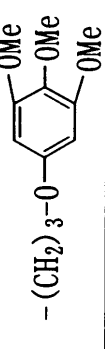
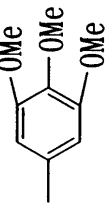
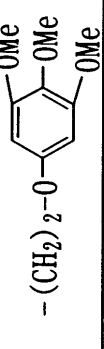
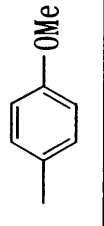
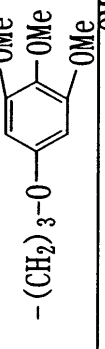
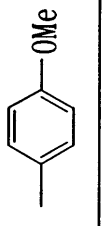
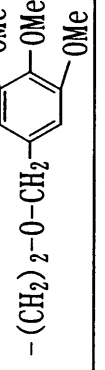
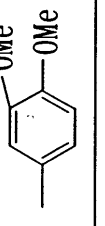
Me=メチル基、Ph=フェニル基

実施例No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	融点 (°C)
1	H	7-Cl	Me	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -		H	90~92
2	H	H	Me	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -		H	84~86
3	6-OMe	7-OMe	Me	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -		H	98~100
4	6-OMe	7-OMe	Me	-(CH ₂) ₂ -O-		H	119~122
5	6-OMe	7-OMe	Me	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	Ph	8-OMe	115~117
6	6-OMe	7-OMe	Me	-(CH ₂) ₂ -O-	Ph	8-OMe	168~170

【 0 0 5 7 】

【 表 2 】

第 1 表 (続き)
Me=メチル基、Ph=フェニル基

実施例No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	融点 (°C)
7	6-OMe	7-OMe	Me		Ph	8-Me	油状物
8	6-OMe	7-OMe	Me			H	83~85
9	H	7-Cl	Me			H	166~168
10	H	7-Cl	Me			H	189~191
11	H	7-Cl	Me			H	158~160
12	H	7-Cl	Me			H	198~200
13	H	7-Cl	Me			H	150~152
14	H	7-Cl	Me			H	159~160

【 0 0 5 8 】

【 表 3 】

第 1 表 (続き)
Me=メチル基、Ph=フェニル基

実施例No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	融点 (°C)
15	H	7-Cl	Me			H	201~203
16	H	7-Cl	Me			H	165~167
17	H	7-Cl	Me		Ph	H	112~115
18	H	7-Cl	Me		Ph	H	120~122
19	H	7-Cl	Me		Ph	H	160~162
20	H	H	Me			H	100~102
21	H	H	Me			H	103~105

【 0 0 5 9 】

【 表 4 】

第 1 表 (続き)

実施例No.	$^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm)	
1	3.15 (3H, s), 3.53-3.60 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.74 (6H, s), 3.75-3.87 (2H, m), 4.14-4.24 (1H, m), 4.38 (2H, d, J=5.7), 5.28 (2H, brs), 6.65 (2H, s), 6.81 (2H, d, J=8.7), 7.08-7.21 (4H, m), 7.97 (1H, d, J=8.4)	10
2	3.15 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.64 (6H, s), 3.65-3.73 (6H, m), 3.74 (6H, s), 3.75-3.89 (2H, m), 4.18-4.27 (1H, m), 4.38 (2H, d, J=7.8), 5.29 (2H, brs), 6.56 (2H, s), 6.66 (2H, s), 7.09 (2H, s), 7.24 (1H, d, J=8.2), 7.45 (1H, dd, J=7.1, 8.2), 7.99 (1H, d, J=7.8)	20
3	3.13 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.63 (6H, s), 3.64-3.69 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.75 (9H, s), 3.76-3.85 (2H, m), 4.20-4.29 (1H, m), 4.37 (2H, d, J=7.7), 5.30 (2H, brs), 6.65 (2H, s), 6.66 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.43 (1H, s)	
4	3.20 (3H, s), 3.55 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.60 (6H, s), 3.65 (6H, s), 3.73 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.75-3.79 (1H, m), 4.05-4.16 (1H, m), 4.33-4.54 (2H, m), 5.30 (2H, brs), 6.20 (2H, s), 6.67 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.42 (1H, s)	30
5	3.12 (3H, s), 3.61 (3H, s), 3.62-3.70 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.73 (6H, s), 3.80 (3H, s), 3.81-3.92 (2H, m), 4.15-4.26 (1H, m), 4.37 (2H, d, J=5.0), 5.47 (1H, brs), 6.64 (2H, s), 7.01-7.25 (5H, m), 7.42 (1H, s)	40

【 0 0 6 0 】

【 表 5 】

第 1 表 (続き)

実施例No.	¹ H-NMR (δ : ppm)	
6	3.18(3H, s), 3.30(3H, s), 3.56(3H, s), 3.67(6H, s), 3.71(3H, s), 3.79(3H, s), 3.80-3.90(1H, m), 4.06-4.17(1H, m), 4.33-4.44(2H, m), 5.45(2H, brs), 6.23(2H, s), 7.00-7.21(5H, m), 7.41(1H, s)	10
7	1.96-2.10(2H, m), 3.16(3H, s), 3.31(3H, s), 3.40-3.51(1H, m), 3.56(3H, s), 3.70(6H, s), 3.72(3H, s), 3.97-4.07(2H, m), 4.10-4.22(2H, m), 5.44(2H, brs), 6.20(2H, s), 7.03-7.22(5H, m), 7.42(1H, s)	
8	1.91-2.10(2H, m), 3.18(3H, s), 3.41-3.54(1H, m), 3.56(3H, s), 3.59(3H, s), 3.65(6H, s), 3.71(6H, s), 3.74(3H, s), 3.98-4.08(2H, m), 4.13-4.27(1H, m), 5.31(2H, brs), 6.22(2H, s), 6.67(2H, s), 6.79(1H, s), 7.43(1H, s)	20
9	3.15(3H, s), 3.60(3H, s), 3.62(3H, s), 3.65(6H, s), 3.66-3.74(1H, m), 3.75(6H, s), 3.76-3.88(2H, m), 4.15-4.26(1H, m), 4.36(2H, d, J=7.6), 5.29(2H, brs), 6.58(2H, s), 6.65(2H, s), 7.13(1H, d, J=8.4), 7.32(1H, s), 7.97(1H, d, J=8.4)	30
10	3.21(3H, s), 3.55(3H, s), 3.59(3H, s), 3.61(6H, s), 3.63(6H, s), 3.77-3.90(1H, m), 4.10-4.20(1H, m), 4.33-4.50(2H, m), 5.28(2H, brs), 6.17(2H, s), 6.59(2H, s), 7.13(1H, d, J=8.4), 7.33(1H, s), 7.96(1H, d, J=8.4)	40

【 0 0 6 1 】

【 表 6 】

第 1 表 (続き)

実施例No.	$^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm)	
1 1	1. 94-2. 09 (2H, m), 3. 19 (3H, s), 3. 40-3. 55 (1H, m), 3. 56 (3H, s), 3. 60 (3H, s), 3. 66 (6H, s), 3. 70 (6H, s), 3. 96-4. 07 (2H, m), 4. 11-4. 24 (1H, m), 5. 29 (2H, m), 6. 20 (2H, s), 6. 59 (2H, s), 7. 13 (1H, d, J=8. 4), 7. 31 (1H, s), 7. 97 (1H, d, J=8. 4)	10
1 2	3. 21 (3H, s), 3. 55 (3H, s), 3. 66 (6H, s), 3. 68 (3H, s), 3. 80-3. 92 (1H, m), 4. 08-4. 19 (1H, m), 4. 32-4. 46 (2H, m), 5. 28 (2H, brs), 6. 20 (2H, s), 6. 78 (2H, d, J=8. 7), 7. 05-7. 13 (3H, m), 7. 19 (1H, s), 7. 95 (1H, d, J=8. 4)	20
1 3	1. 93-2. 09 (2H, m), 3. 18 (3H, s), 3. 41-3. 54 (1H, m), 3. 55 (3H, s), 3. 67 (3H, s), 3. 69 (6H, s), 3. 99-4. 17 (2H, m), 4. 08-4. 20 (1H, m), 5. 27 (2H, m), 6. 19 (2H, s), 6. 82 (2H, d, J=8. 9), 7. 07-7. 18 (3H, m), 7. 95 (1H, d, J=8. 2)	
1 4	3. 15 (3H, s), 3. 51-3. 60 (1H, m), 3. 61 (3H, s), 3. 67 (6H, s), 3. 74 (6H, s), 3. 75-3. 86 (2H, m), 4. 15-4. 25 (1H, m), 4. 38 (2H, d, J=6. 7), 5. 28 (2H, brs), 6. 63 (1H, d, J=8. 4), 6. 65 (2H, s), 6. 79 (1H, d, J=8. 4), 6. 94 (1H, s), 7. 11 (1H, d, J=8. 4), 7. 25 (1H, s), 7. 97 (1H, d, J=8. 4)	30
1 5	3. 21 (3H, s), 3. 55 (3H, s), 3. 64 (6H, s), 3. 65 (3H, s), 3. 67 (3H, s), 3. 79-3. 92 (1H, m), 4. 07-4. 20 (1H, m), 4. 31-4. 48 (2H, m), 5. 28 (2H, brs), 6. 19 (2H, s), 6. 60 (1H, d, J=8. 4), 6. 75 (1H, d, J=8. 4), 6. 96 (1H, s), 7. 11 (1H, d, J=8. 4), 7. 24 (1H, s), 7. 95 (1H, d, J=8. 4)	40

【 0 0 6 2 】

【 表 7 】

第 1 表 (続き)

実施例No.	¹ H-NMR (δ : ppm)
16	1.95-2.10(2H, m), 3.19(3H, s), 3.47-3.55(1H, m), 3.56(3H, s), 3.68(6H, s), 3.70(6H, s), 4.00-4.07(2H, m), 4.11-4.23(1H, m), 5.27(2H, brs), 6.21(2H, s), 6.67(1H, d, J=8.4), 6.81(1H, d, J=8.4), 6.93(1H, s), 7.12(1H, d, J=8.4), 7.24(1H, s), 7.96(1H, d, J=8.4)
17	3.15(3H, s), 3.51-3.60(1H, m), 3.61(6H, s), 3.73(6H, s), 3.74-3.89(2H, m), 4.15-4.24(1H, m), 4.38(2H, d, J=4.5), 5.37(2H, brs), 6.65(2H, s), 7.12(1H, d, J=8.4), 7.15-7.32(6H, m), 7.98(1H, d, J=8.4)
18	1.95-2.11(2H, m), 3.20(3H, s), 3.43-3.55(1H, m), 3.56(3H, s), 3.70(6H, m), 4.01-4.08(2H, m), 4.10-4.21(1H, m), 5.35(2H, brs), 6.21(2H, s), 7.08-7.32(7H, m), 7.98(1H, d, J=8.4)
19	3.22(3H, s), 3.56(3H, s), 3.65(6H, s), 3.81-3.95(1H, m), 4.11-4.25(1H, m), 4.32-4.48(2H, m), 5.35(2H, brs), 6.20(2H, s), 7.07-7.30(7H, m), 7.97(1H, d, J=8.4)
20	3.21(3H, s), 3.55(3H, s), 3.59(3H, s), 3.60(6H, s), 3.64(6H, s), 3.75-3.91(1H, m), 4.09-4.19(1H, m), 4.34-4.53(2H, m), 5.28(2H, s), 6.20(2H, s), 6.56(2H, s), 7.08(1H, dd, J=7.4, 7.9), 7.24(1H, d, J=7.9) 7.45(1H, dd, J=7.4, 7.9), 7.97(1H, d, J=7.9)

10

20

30

40

【 0 0 6 3 】

【 表 8 】

第 1 表 (続き)

実施例No.	¹ H-NMR (δ : ppm)
21	1.89-2.11(2H, m), 3.19(3H, s), 3.40-3.55(1H, m), 3.56(3H, s), 3.59(3H, s), 3.65(6H, s), 3.71(6H, s), 3.99-4.08(2H, m), 4.12-4.26(1H, m), 5.29(2H, s), 6.22(2H, s), 6.56(2H, s), 7.09(1H, dd, J=7.4, 7.9), 7.24(1H, d, J=7.9), 7.45(1H, dd, J=7.4, 7.9), 7.99(1H, d, J=7.9)

10

【0064】

以下、本発明化合物につき行なわれた薬理試験例及び本発明化合物を利用した医薬製剤の調製例を挙げる。

【0065】

20

【薬理試験例1】

6週齢S.D.系雄性ラット1群7匹を用い、まず各ラットの左後肢足蹠の疼痛閾値を圧刺激鎮痛効果測定装置(ユニコム社製)を用いて、ランダール・セリット法[Randall, L. O. and Sellitto, J.J., Arch.Int.Pharmacodyn., 111, 409 (1957)]に準じて測定した。得られた値を「前値」とする。

【0066】

上記前値の測定1時間後に、実験群には本発明化合物の5%アラビアゴム懸濁液を、対照群には5%アラビアゴム液(本発明化合物を含まない)を、それぞれ10ml/kg(有効成分投与量:10mg/kg)となるように経口投与し、更にその1時間後にサブスタンスPの生理食塩水溶液25ng/0.1mlを、各ラットの左後肢足蹠皮下に注射した。

30

【0067】

次に、サブスタンスP注射の所定時間後(具体的には第3表に記載)に、各群ラットの左後肢足蹠の疼痛閾値を上記と同様にして測定して、これを「後値」とした。

【0068】

各群の測定値(後値と前値)より、疼痛閾値回復率(%)を、次式に従って算出した。

$$\text{疼痛閾値回復率}(\%) = \left\{ (Tb - Cb) / (Ca - Cb) \right\} \times 100$$

Tbは実験群平均後値を、Cbは対照群平均後値を、Caは対照群平均前値を示す。

【0069】

得られた結果(最大の回復率)を下記第3表に示す。

【0070】

40

【表9】

第 2 表

実施例No.	回復率 (%)	測定時 (分後)
1	56.7	30
11	41.0	30
13	40.5	60

10

【0071】

上記第3表より、本発明化合物は、優れた鎮痛作用を奏することが明らかである。

【0072】

【製剤例1】

錠剤の調製

有効成分として実施例11で得た本発明化合物を用いて、1錠当たりその300mgを含有する錠剤(2000錠)を、次の処方により調製した。

実施例11で得た本発明化合物	600g	20
乳糖(日本薬局方品)	67g	
コーンスターチ(日本薬局方品)	33g	
カルボキシメチルセルロースカルシウム(日本薬局方品)	25g	
メチルセルロース(日本薬局方品)	12g	
ステアリン酸マグネシウム(日本薬局方品)	3g	

即ち、上記処方に従い、実施例11で得た本発明化合物、乳糖、コーンスターチ及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを充分混合し、メチルセルロース水溶液を用いて混合物を顆粒化し、24メッシュの篩を通し、これをステアリン酸マグネシウムと混合して、錠剤にプレスして、目的の錠剤を得た。

【0073】

30

【製剤例2】

カプセル剤の調製

有効成分として実施例1で得た本発明化合物を用いて、1カプセル当たりその200mgを含有する硬質ゼラチンカプセル(2000カプセル)を、次の処方により調製した。

実施例1で得た本発明化合物	400g	
結晶セルロース(日本薬局方品)	60g	
コーンスターチ(日本薬局方品)	34g	
タルク(日本薬局方品)	4g	
ステアリン酸マグネシウム(日本薬局方品)	2g	

即ち、上記処方に従い、各成分を細かく粉末にし、均一な混合物となるように混和した後、所望の寸法を有する経口投与用ゼラチンカプセルに充填して、目的のカプセル剤を得た。

40

フロントページの続き

(74)代理人 100105821

弁理士 藤井 淳

(74)代理人 100099911

弁理士 関 仁士

(74)代理人 100108084

弁理士 中野 睦子

(72)発明者 澁谷 直応

徳島県鳴門市鳴門町三ツ石字江尻山146

(72)発明者 岡村 隆志

徳島県鳴門市撫養町立岩字五枚188番地 エディタウン五枚浜D-10

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 特開平09-255658(JP,A)

特開平07-304775(JP,A)

特開平10-237074(JP,A)

特開平10-101653(JP,A)

Journal of the Serbian Chemical Society, 1994年, Vol.59, No.10, p.715-726

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 215/36

A61K 31/47

CA(STN)

CAOLD(STN)

REGISTRY(STN)