

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-514734
(P2010-514734A)

(43) 公表日 平成22年5月6日(2010.5.6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/34 (2006.01)	A 6 1 K 31/34	4 C 0 7 1
C 0 7 D 493/04 (2006.01)	C 0 7 D 493/04	1 O 1 E
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 21 頁)

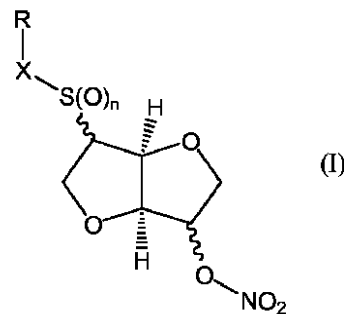
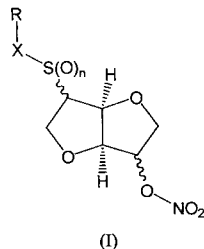
(21) 出願番号	特願2009-543474 (P2009-543474)	(71) 出願人	509183420 ラセル、ソシエダッド、アノニマ L A C E R, S. A. スペイン国バルセロナ、サルデンヤ、35 0
(86) (22) 出願日	平成19年12月27日 (2007.12.27)	(74) 代理人	100075812 弁理士 吉武 賢次
(85) 翻訳文提出日	平成21年8月5日 (2009.8.5)	(74) 代理人	100091487 弁理士 中村 行孝
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/064591	(74) 代理人	100094640 弁理士 紺野 昭男
(87) 国際公開番号	W02008/080955	(74) 代理人	100107342 弁理士 横田 修孝
(87) 国際公開日	平成20年7月10日 (2008.7.10)	(74) 代理人	100143971 弁理士 藤井 宏行
(31) 優先権主張番号	06380338.1		
(32) 優先日	平成18年12月28日 (2006.12.28)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腸障害の治療のためのイソソルビドモノニトレート誘導体

(57) 【要約】

本発明は、腸障害の予防および/または治療用の医薬組成物の製造における活性成分として、式(I)の化合物あるいはその互変異性体、薬学上許容される塩、プロドラッグ、または溶媒和物の使用に関する。

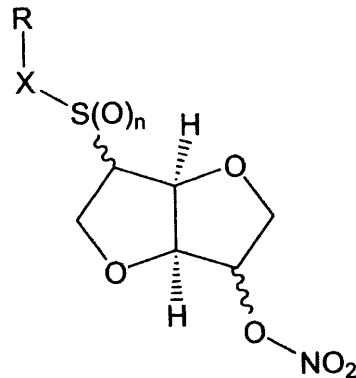


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

腸障害の予防および/または治療用の医薬組成物の製造における活性成分としての、下記式 (I) の化合物あるいはその互変異性体、薬学上許容される塩、プロドラッグ、または溶媒和物の使用:

【化 1】



10

(I)

〔上記式中:〕

n は、0、1、および 2 から選択される整数であり、

20

X は、 $S(O)_m$ 、 $(C=O)$ 、または単結合であり、ここで m は 0、1、および 2 から選択される整数であるが、但し X が $(C=O)$ である場合には、n は 0 であり、

R は水素または残基 R^a であり、ここで R^a は以下からなる群より選択され:

C_{1-6} アルキル

C_{2-6} アルケニル

C_{3-8} シクロアルキル

一つの CH_2 基が、O、S、NH、または NCH_3 により置き換えられた C_{3-8} シクロアルキル

C_{4-8} シクロアルケニル

30

フェニル

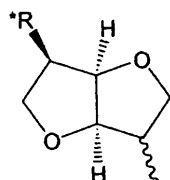
ピリジル

チオフェニル

S システイニル

S グルタチオニル、および

【化 2】



40

上記式中、 R^* は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{4-8} シクロアルケニル、アセチルオキシ、ヒドロキシル、 ONO_2 、およびハロゲンからなる群より選択され、

並びに、上記式中、 R^a は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{4-8} シクロアルケニル、アセチルオキシ、ヒドロキシル、 ONO_2 、およびハロゲンから独立して選択される 1 ~ 3 つの基によって場合により置換される)。

【請求項 2】

前記腸障害が腸炎症である、請求項 1 に記載の使用。

50

【請求項 3】

m および n の一方または双方が 0 である、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 4】

X が単結合または S を表す、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 5】

R が、水素、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₃₋₈ シクロアルキル、C₄₋₈ シクロアルケニル、(C₁₋₆ アルキル)C₃₋₈ シクロアルキル、(C₁₋₆ アルキル)C₄₋₈ シクロアルケニル、フェニル、または (C₁₋₆ アルキル)フェニルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の使用。

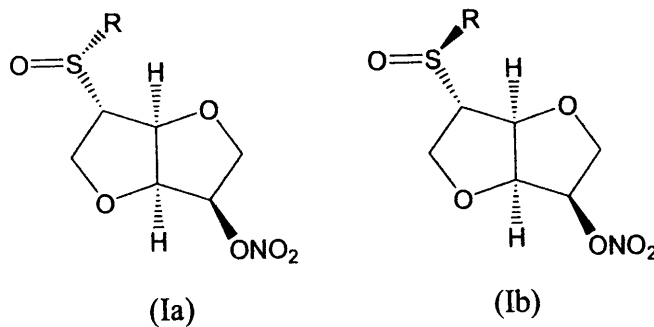
【請求項 6】

R が C₁₋₆ アルキルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 7】

式 (I) による化合物が下記式 (Ia) または (Ib) の化合物：

【化 3】



である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 8】

式 (I) の化合物が：

2 チオイソソルビド 5 モノニトレート、

5, 5 ジニトレート 2, 2 ジチオジイソソルビド、

2 メチルチオイソソルビド 5 モノニトレート、

2 [(R) メチルスルフィニル]イソソルビド 5 モノニトレート、

2 [(S) メチルスルフィニル]イソソルビド 5 モノニトレート、

2 メチルスルフィニルイソソルビド 5 モノニトレート、

2 メチルスルホニルイソソルビド 5 モノニトレート、

S ニトロソ 2 チオイソソルビド 5 モノニトレート、

2 (テトラヒドロピラン 2 イルチオ)イソソルビド 5 モノニトレート、

2 (イソソルビジル 2 ジチオ)イソソルビド 5 モノニトレート、および

2 (5 アセチルオキシイソソルビジル 2 ジチオ)イソソルビド 5 モノ

ニトレート

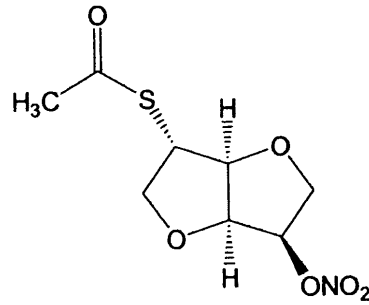
から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 9】

前記化合物が、下記式で表される 2 アセチルチオイソソルビド 5 モノニトレート

：

【化 4】



10

である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 1 0】

腸障害の治療または予防のための、請求項 1 または 3 ~ 9 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

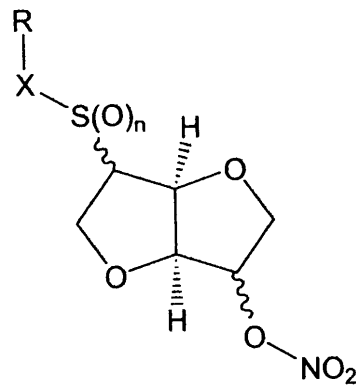
【請求項 1 1】

前記腸障害が腸炎症である、請求項 1 0 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

治療上有効量の下記式 (I) の化合物：

【化 5】



20

(I)

30

〔上記式中：

n は、0、1、および 2 から選択される整数であり、

X は、S(O)_m、(C=O)、または単結合であり、ここで m は 0、1、および 2 から選択される整数であるが、但し X が (C=O) である場合には、n は 0 であり、

R は水素または残基 R^a であり、ここで R^a は以下からなる群より選択され：

C₁₋₆ アルキル

C₂₋₆ アルケニル

C₃₋₈ シクロアルキル

一つの CH₂ 基が O、S、NH、または NCH₃ により置き換えられた C₃₋₈ シクロアルキル

40

C₄₋₈ シクロアルケニル

フェニル

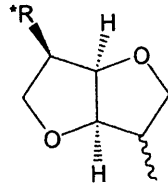
ピリジル

チオフェニル

S システイニル

S グルタチオニル、および

【化6】



上記式中、 R^* は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{4-8} シクロアルケニル、アセチルオキシ、ヒドロキシル、 ONO_2 、およびハロゲンからなる群より選択され、

並びに、上記式中、 R^a は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{4-8} シクロアルケニル、アセチルオキシ、ヒドロキシル、 ONO_2 、およびハロゲンから独立して選択される1～3つの基によって場合により置換される)、

あるいはその互変異性体、薬学上許容される塩、プロドラッグ、または溶媒和物を必要な患者へ投与することを含んでなる、腸障害を予防および/または治療する方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の背景】

【0001】

発明の分野

本発明は、腸障害の予防および/または治療における、式(I)のジアンヒドロヘキサイトモノニトレートのジスルフィド、スルフィド、スルホキシド、およびスルホン誘導体、それらの互変異性体、薬学上許容される塩、プロドラッグ、および溶媒和物の使用に関する。

【0002】

背景技術

炎症性腸疾患(IBD)は、大腸および小腸の粘膜において、慢性炎症または潰瘍を生じる原因が知られていない疾患の総称である。この炎症性腸疾患には、潰瘍性大腸炎およびクローン病などの疾患を含む。

【0003】

IBDにおいて現在適用可能な治療としては、通常、胃腸炎症を抑制するための薬物療法がある。IBDを治療するために最も多く用いられる薬剤は、サリチレート類などの抗炎症薬である。サリチレート製剤は軽～中度疾患を治療する上で有効である。サリチレート類の例としては、スルファサラジン、オルサラジン、およびメサラミンがある。これら薬剤のすべてが最大治療効果のために高用量により経口投与されている。これらの薬剤は、胸やけ、悪心、嘔吐、下痢、および頭痛を含めた副作用がないわけではない。より重度なIBDの人々は、IBDの治療ではサリチレート類よりも有効かつ即効性であるが、潜在的副作用もある、プレドニゾンおよびヒドロコルチゾンなどのコルチコステロイドにより治療される。サリチレート類またはコルチコステロイドに反応しないIBD患者においては、免疫系を抑制する薬剤が用いられる。しかしながら、免疫抑制剤は感染、腎不全の危険性を増加させ、入院の必要性が増す可能性がある。止瀉薬、緩下剤、および痛み止めなどの薬物も、症状の緩和に役立てる上で投与しうる。IBDにおいて利用可能なすべての医療はどちらかという満足されておらず、多くは無効であるため、IBDを治療して再発を防げる新規薬物が、現在希求されている。

【0004】

ジアンヒドロヘキサイトモノニトレートのジスルフィド、スルフィド、スルホキシド、およびスルホン誘導体が、NO経路の欠陥により仲介される異なる病状、例えば心血管障害に関する様々な研究において使用または評価された〔WO00/20420号公報およびWO2005/037842号公報〕。しかしながら、これら全ての研究において、これらの化合物が腸炎症のような腸障害の治療において有効となりうる認識はなかった。

【発明の概要】

【0005】

10

20

30

40

50

本発明者らは、式(I)の化合物、特に2-アセチルチオイソソルビド-5-モノニトレートが腸障害、より詳細には腸炎症に対して潜在的治療効果を有することを、意外にも見出した。

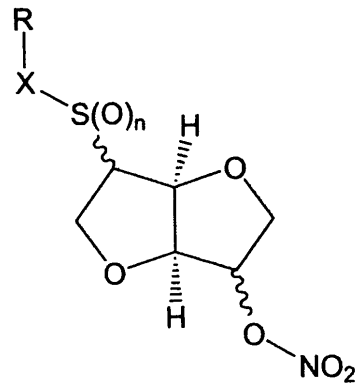
【0006】

これら化合物の新たな適応症は、腸炎症のような異なる刺激に付された動物におけるインビボ実験において得られた結果に基づいており、式(I)の化合物の投与により副作用を有意に減少させることが観察された。したがって、これらの化合物は異なる刺激に起因した腸障害の軽減に多大な効力を有する。

【0007】

したがって、本発明は、腸障害の予防および/または治療用の医薬組成物の製造における活性成分として、下記式(I)の化合物あるいはその互変異性体、薬学上許容される塩、プロドラッグ、または溶媒和物の使用に関する：

【化1】



(I)

〔上記式中：

nは、0、1、および2から選択される整数であり、

Xは、 $S(O)_m$ 、 $(C=O)$ 、または単結合であり、ここでmは0、1、および2から選択される整数であるが、但しXが $(C=O)$ である場合には、nは0であり、

Rは、水素または残基 R^a であり、ここで R^a は以下からなる群より選択され：

C_{1-6} アルキル

C_{2-6} アルケニル

C_{3-8} シクロアルキル

一つの CH_2 基がO、S、NH、または NCH_3 により置き換えられた C_{3-8} シクロアルキル

C_{4-8} シクロアルケニル

フェニル

ピリジル

チオフェニル

ニトロシル

S システイニル

S グルタチオニル、および

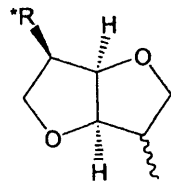
10

20

30

40

【化2】



上記式中、 R^* は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{4-8} シクロアルケニル、アセチルオキシ、ヒドロキシル、 ONO_2 、およびハロゲンからなる群より選択され、

並びに、上記式中、 R^a は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{4-8} シクロアルケニル、アセチルオキシ、ヒドロキシル、 ONO_2 、およびハロゲンから独立して選択される 1 ~ 3 つの基によって場合により置換される}。

【0008】

具体的態様において、腸障害は腸炎症である。

【0009】

他の態様において、本発明は、腸障害の治療または予防のための、上記のような式 (I) の化合物に関する。

【0010】

最後に、本発明の他の態様は、治療上有効量の上記式 (I) の化合物あるいはその互変異性体、薬学上許容される塩、プロドラッグ、または溶媒和物を必要な患者へ投与することを含んでなる、腸障害を予防および/または治療する方法に関する。

【発明の具体的説明】

【0011】

本発明において用いられる式 (I) の化合物の上記定義において、下記の用語は次の意味を有する：

ここで用いられる“ C_{1-6} アルキル”は、炭素および水素原子からなり、不飽和を含まず、1 ~ 6 の炭素原子を有し、単結合で分子の残部へ結合されている直鎖状または分岐状の炭化水素鎖基、例えばメチル、エチル、 n プロピル、 i プロピル、 n ブチル、 t ブチル、 n ペンチルなどに関する。

【0012】

ここで用いられる“ C_{2-6} アルケニル”は、炭素および水素原子からなる、1 ~ 6 の炭素原子と適宜箇所では E または Z 立体化学の少なくとも一つの二重結合を有した直鎖状または分岐状のアルケニル部分、例えばビニル、アリル、1 および 2 ブテニル、並びに 2-メチル-2-プロペニルに関する。

【0013】

ここで用いられる“ C_{3-8} シクロアルキル”は、炭素および水素原子からなる、3 ~ 8 の炭素原子を有した脂環式基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルに関する。

【0014】

したがって、ここで用いられる“一つの CH_2 基が O、S、NH、または NCH_3 により置き換えられた C_{3-8} シクロアルキル”という用語は、一つの CH_2 基が O、S、NH、または NCH_3 により置き換えられた、3 ~ 8 の炭素原子を有する脂環式基、例えばテトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、ピペリジン、およびテトラヒドロチオフェンに関する。

【0015】

ここで用いられる“ C_{4-8} シクロアルケニル”は、炭素および水素原子からなる、4 ~ 8 の炭素原子を有した脂環式基、例えばシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルに関する。

【0016】

10

20

30

40

50

ここで用いられる“ハロゲン”は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素に関し、その中でも臭素が好ましい。

【0017】

Rは、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{4-8} シクロアルケニル、(C_{1-6} アルキル) C_{3-8} シクロアルキル、(C_{1-6} アルキル) C_{4-8} シクロアルケニル、フェニル、または(C_{1-6} アルキル)フェニルを表すことが好ましく、 C_{1-6} アルキルが特に好ましい。

【0018】

更には、式(I)において、mおよびnの一方または双方が0であることが好ましい。

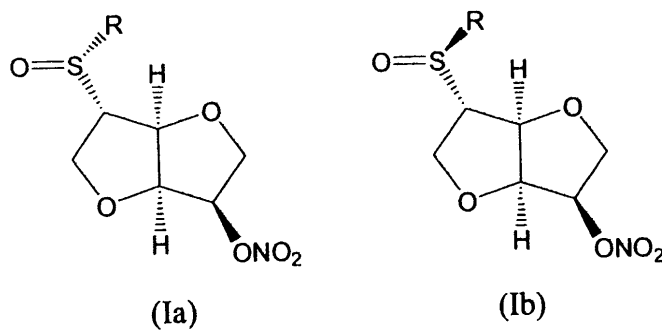
【0019】

Xが単結合またはSを表すことも好ましい。

【0020】

式(I)の化合物において、 $RXS(O)_n$ および ONO_2 は環平面に対して互いにトランスであることが特に好ましい。式(I)の化合物には、下記式(Ia)および(Ib)による(R)および(S)ジアステレオマーも含む：

【化3】



【0021】

式(I)の特に好ましい化合物は：

- 2 チオイソソルビド 5 モノニトレート、
- 5, 5 ジニトレート 2, 2 ジチオジイソソルビド、
- 2 メチルチオイソソルビド 5 モノニトレート、
- 2 [(R) メチルスルフィニル]イソソルビド 5 モノニトレート、
- 2 [(S) メチルスルフィニル]イソソルビド 5 モノニトレート、
- 2 メチルスルフィニルイソソルビド 5 モノニトレート、
- 2 メチルスルホニルイソソルビド 5 モノニトレート、
- S ニトロソ 2 チオイソソルビド 5 モノニトレート、
- 2 (テトラヒドロピラン 2 イルチオ)イソソルビド 5 モノニトレート、
- 2 (イソソルビジル 2 ジチオ)イソソルビド 5 モノニトレート、および
- 2 (5 アセチルオキシイソソルビジル 2 ジチオ)イソソルビド 5 モノニトレートである。

【0022】

更に、腸障害の予防および/または治療用の医薬組成物の製造のための活性成分として、2 アセチルチオイソソルビド 5 モノニトレート：

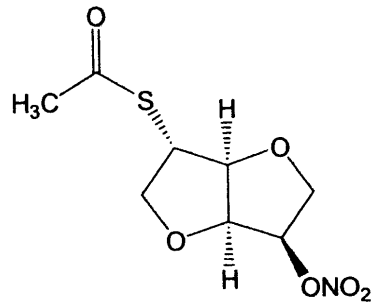
10

20

30

40

【化4】



その互変異性体、薬学上許容される塩、プロドラッグ、または溶媒和物を用いることが特に好ましい。

10

【0023】

具体的態様において、腸障害は腸炎症である。

【0024】

別記されていなければ、本発明で用いられる化合物は、一以上の同位体が濃縮された原子の存在のみで異なる化合物も含んだ意味である。例えば、重水素または三重水素による水素の置換え、あるいは¹³Cもしくは¹⁴C濃縮炭素または¹⁵N濃縮窒素による炭素の置換え以外は本構造を有する化合物も、本発明の範囲内に属する。

【0025】

“薬学上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ”という用語は、レシピエントへの投与によりここで記載されているような化合物を（直接的または間接的に）生じうる、いずれかの薬学上許容される塩、エステル、溶媒和物、またはいずれか他の化合物に関する。しかしながら、薬学上許容されない塩も薬学上許容される塩の製造に有用である可能性があるため、それも本発明の範囲内に属することは明らかであろう。塩、プロドラッグ、および誘導体の製造は当業界において知られている方法により行える。

20

【0026】

例えば、本発明で用いられる化合物の薬学上許容される塩は、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から慣用的な化学的方法により合成される。通常、このような塩は、例えば、水中、有機溶媒中、またはその二種の混合液中でこれら化合物の遊離酸または塩基形を化学量論量の適切な塩基または酸と反応させることにより製造される。通常、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。酸付加塩の例としては、鉱酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩と、有機酸付加塩、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、およびp-トルエンスルホン酸塩がある。アルカリ付加塩の例としては、無機塩、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、マグネシウム、アルミニウム、およびリチウム塩と、有機アルカリ塩、例えばエチレンジアミン、エタノールアミン、N,N-ジアルキレンエタノールアミン、トリエタノールアミン、グルカミン、および塩基性アミノ酸塩とがある。

30

【0027】

特に好ましい誘導体またはプロドラッグは、このような化合物が患者へ投与された場合に（例えば、経口投与された化合物を血中へ容易に吸収させることにより）本発明の化合物のバイオアベイラビリティを増加させる、あるいは親種と比較して生物コンパートメント（例えば、脳またはリンパ系）への親化合物の送達を高められるものである。

40

【0028】

“プロドラッグ”という用語はその最広義で用いられ、本発明の化合物へインビボで変換される誘導体を包含する。このような誘導体は当業者で容易に想起され、該分子に存在する官能基に応じて、本化合物の次の誘導体：エステル、アミノ酸エステル、リン酸エステル、金属塩スルホン酸エステル、カルバメート、およびアミドを含むが、それらに限定されない。所定作用化合物のプロドラッグを製造する周知方法の例は当業者に知られてお

50

り、例えばKrogsgaard-Larsen et al., "Textbook of Drugdesign and Discovery", Taylor & Francis (April 2002)においてみられる。

【0029】

本発明で用いられる化合物は、遊離化合物としてまたは溶媒和物（例えば、水和物）として結晶形で存在しうる。

【0030】

本発明において用いられる式（I）の化合物またはそれらの塩もしくは溶媒和物は、好ましくは薬学上許容されるまたは実質的に純粋な形態で存在する。薬学上許容される形態とは、“特に”、希釈剤および担体のような標準製薬添加物を除外して、標準投与量レベルで毒性とみなされる物質を含めずに、薬学上許容される純度レベルを有している意味である。薬物の純度レベルは、好ましくは50%以上、更に好ましくは70%以上、最も好ましくは90%以上である。好ましい態様において、それは式（I）の化合物の、あるいはその塩、溶媒和物、またはプロドラッグの95%以上である。

10

【0031】

式（I）で表わされる本発明で用いられる化合物は、キラル中心の存在に応じておよび/または多重結合（例えば、Z、E）の存在に応じて、エナンチオマーを含むことがある。純粋な異性体、エナンチオマー、またはジアステレオマーおよびそれらの混合物も本発明の範囲内に属する。

【0032】

本発明において用いられる式（I）の化合物は、利用可能な合成操作により得られる。これら操作のいくつかの例がWO2005/037842号公報およびその中のレファレンスにおいて記載されている。これら文献の内容は、引用することにより本明細書の開示の範囲とされる。

20

【0033】

本発明の具体的態様において、腸障害の治療で用いられる式（I）の化合物は、一種以上の薬学上許容される担体、アジュバント、または賦形剤と共に、治療上有効量により適切な医薬組成物に処方される。

【0034】

医薬組成物は様々な製剤の形態で投与しうる。経口投与用の製剤は、限定されないが、例えば錠剤、カプセル、シロップ、または懸濁液、眼投与用の製剤、例えば溶液、懸濁液、軟膏、またはクリーム、および非経口投与用の製剤、例えば水性および非水性無菌注射液または水性および非水性無菌懸濁液である。しかも、医薬組成物としては局所用組成物、例えばクリーム、軟膏、またはペースト、あるいは経皮製剤、例えばパッチまたはプラスターがある。医薬組成物は腔または直腸投与用に、例えば直腸ゲルまたは坐剤として製造してもよい。

30

【0035】

通常、本発明で用いられる化合物の有効投与量は、選択される化合物の相対効力、治療される障害の程度および罹患者の体重に依存する。しかしながら、活性化合物は、典型的には、0.01~100mg/kg/日範囲の典型的総1日量で、1日1回以上、例えば1日に1、2、3、または4回で投与される。

40

【0036】

本発明で用いられる化合物は、併用療法を行うために他の薬物と共に投与してもよい。他の薬物は同一組成物の一部を形成しても、あるいは同時または異なる時間に投与用の別々な組成物として併与してもよい。

【0037】

他の具体的態様において、本発明は、腸障害の治療および/または予防用の医薬組成物の製造のための、式（I）の化合物あるいはその互変異性体、薬学上許容される塩、プロドラッグ、または溶媒和物の使用に関する。好ましい態様において、腸障害は腸炎症である。

【0038】

50

高腸炎症のような異なる刺激に付された動物におけるインビボ実験においては、式(I)の化合物の投与がこれらの副作用を有意に減少させることを示した。したがって、これらの化合物は異なる刺激に起因した腸障害の軽減に多大な効力を有する。

【実施例】

【0039】

実施例 1 . インドメタシン誘導性腸炎症に付されたマウスにおける 2 アセチルチオイソソルビド 5 モノニトレート の投与から導かれる結果

以前に記載された Porras M., Martin MT., Soler M. and Vergara P., " Intestinal motor disorders associated with cyclical bacterial overgrowth in a rat model of enteritis ", Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. (2004), 287:G58-G64 および Porras M., Martin MT., Torres R. and Vergara P., " Cyclical upregulated iNOS and long-term downregulated nNOS are the bases for relapse and quiescent phases in a rat model of IBD ", Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. (2006), 290:G423-G430 のように、7 . 5 m g / k g インドメタシンの 2 回皮下注射の投与により腸炎症が誘導された。

【0040】

腸炎症誘導後、1 群のマウスを体重 k g 当たり 3 0 m g の化合物 2 アセチルチオイソソルビド 5 モノニトレートにより処置したが、その際、この化合物を水に溶解して、経口投与した。比較データのために、2 アセチルチオイソソルビド 5 モノニトレートと構造的に類似した化合物イソソルビド 5 モノニトレート (I S 5 M N) も他群のマウスに投与した。

【0041】

特定の E L I S A キット (HyCult biotechnology, Uden, The Netherlands) を用いて遠心後に、ホモゲナイズされた組織サンプルで炎症指数としてミエロペルオキシダーゼ (M P O) 活性を測定した。加えて、上皮が炎症を生じた場合に腸粘膜のバリア機能が劣化し、結果的に暴露細菌が膜を通過して血流へ入ることから、炎症度の追加測定として [M. Mainous MR., Tso P., Berg R. D. and Deitch E. A., Arch. Surg. (1991) 126:33-37] において記載のように腸間膜リンパ節において生腸内細菌の検出により細菌移行について測定した。

【0042】

全身性炎症のモデルで細菌移行の経路、程度、および時間経過の研究を Arch. Surg., 126 :33-37, 1991 において記載のように行った。各群でサンプルの総数に対する陽性培養物の数として細菌移行を表示し、1 分間あたりに十二指腸で記録された自発収縮の総数として表示される収縮活性として運動活性を測定した。結果を表 1 に示す。

【表 1】

表 1

群	細菌移行		MPO 活性 n g / m L	収縮 / min
	E. coli	Enterococcus sp.		
コントロール	1 / 6	0 / 6	5 ± 1	0. 25 ± 0. 1
腸炎症	4 / 6	4 / 6	25 ± 2	0. 6 ± 0. 1
I S - 5 - M N	3 / 6	3 / 6	19 ± 4	0. 5 ± 0. 1
2 - アセチルチオイソソルビド - 5 - モノニトレート	2 / 6	1 / 6	10 ± 2 *	0. 2 ± 0. 1

【0043】

これらの結果は、化合物 2 アセチルチオイソソルビド 5 モノニトレートが構造的に類似した化合物と比較した場合に M T O 活性の有意な減少に至ることを示す。加えて、細菌移行も減少して、血流への細菌の侵入を避けられ、したがって腸炎症を治療する上で本発明の化合物の有用性を確認させる。

【手続補正書】

【提出日】平成20年10月28日(2008.10.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

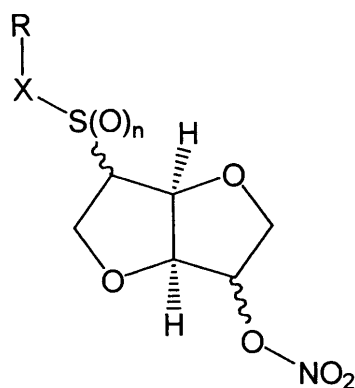
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

腸炎症の予防および/または治療用の医薬組成物の製造における活性成分としての、下記式(I)の化合物あるいはその互変異性体、薬学上許容される塩、プロドラッグ、または溶媒和物の使用:

【化1】



(I)

〔上記式中:〕

nは、0、1、および2から選択される整数であり、

Xは、 $S(O)_m$ 、 $(C=O)$ 、または単結合であり、ここでmは0、1、および2から選択される整数であるが、但しXが $(C=O)$ である場合には、nは0であり、

Rは水素または残基 R^a であり、ここで R^a は以下からなる群より選択され:C₁₋₆ アルキルC₂₋₆ アルケニルC₃₋₈ シクロアルキル

一つのCH₂基がO、S、NH、またはNCH₃により置き換えられたC₃₋₈ シクロアルキル

C₄₋₈ シクロアルケニル

フェニル

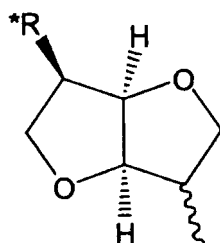
ピリジル

チオフェニル

S システイニル

S グルタチオニル、および

【化2】



上記式中、 R^* は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{4-8} シクロアルケニル、アセチルオキシ、ヒドロキシル、 ONO_2 、およびハロゲンからなる群より選択され、

並びに、上記式中、 R^a は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{4-8} シクロアルケニル、アセチルオキシ、ヒドロキシル、 ONO_2 、およびハロゲンから独立して選択される 1 ~ 3 つの基によって場合により置換される}。

【請求項 2】

m および n の一方または双方が 0 である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

X が単結合または S を表す、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 4】

R が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{4-8} シクロアルケニル、(C_{1-6} アルキル) C_{3-8} シクロアルキル、(C_{1-6} アルキル) C_{4-8} シクロアルケニル、フェニル、または (C_{1-6} アルキル)フェニルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用。

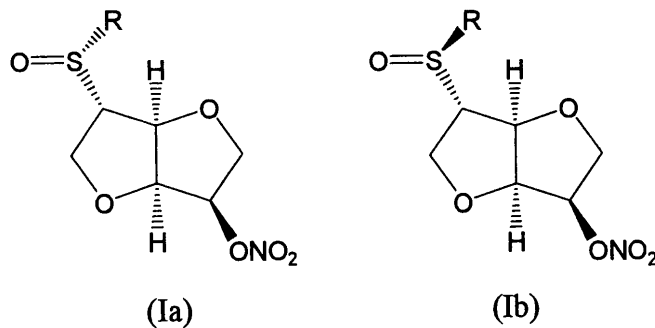
【請求項 5】

R が C_{1-6} アルキルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 6】

式 (I) による化合物が下記式 (Ia) または (Ib) の化合物：

【化 3】



である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 7】

式 (I) の化合物が：

2-チオイソソルビド-5-モノニトレート、

5,5-ジニトレート-2,2-ジチオイソソルビド、

2-メチルチオイソソルビド-5-モノニトレート、

2-[(R)-メチルスルフィニル]イソソルビド-5-モノニトレート、

2-[(S)-メチルスルフィニル]イソソルビド-5-モノニトレート、

2-メチルスルフィニルイソソルビド-5-モノニトレート、

2-メチルスルホニルイソソルビド-5-モノニトレート、

S-ニトロソ-2-チオイソソルビド-5-モノニトレート、

2-(テトラヒドロピラン-2-イルチオ)イソソルビド-5-モノニトレート、

2-(イソソルビジル-2-ジチオ)イソソルビド-5-モノニトレート、および

2-(5-アセチルオキシイソソルビジル-2-ジチオ)イソソルビド-5-モノ

ニトレート

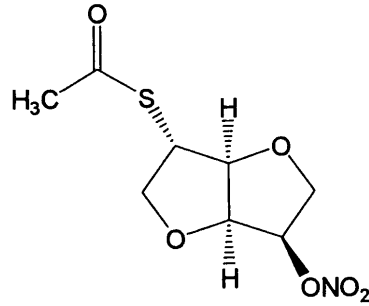
から選択される、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 8】

前記化合物が、下記式で表される 2-アセチルチオイソソルビド-5-モノニトレート

：

【化 4】



である、請求項 1 に記載の使用。

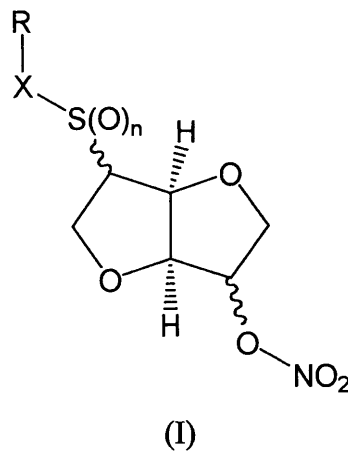
【請求項 9】

腸炎症の治療または予防のための、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 10】

治療上有効量の下記式 (I) の化合物：

【化 5】



〔上記式中：

n は、0、1、および 2 から選択される整数であり、

X は、S(O)_m、(C=O) または単結合であり、ここで m は 0、1、および 2 から選択される整数であるが、但し X が (C=O) である場合には、n は 0 であり、

R は水素または残基 R^a であり、ここで R^a は以下からなる群より選択され：

C₁₋₆ アルキル

C₂₋₆ アルケニル

C₃₋₈ シクロアルキル

一つの CH₂ 基が O、S、NH、または NCH₃ により置き換えられた C₃₋₈ シクロアルキル

C₄₋₈ シクロアルケニル

フェニル

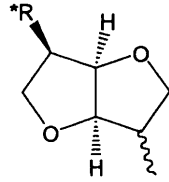
ピリジル

チオフェニル

S システイニル

S グルタチオニル、および

【化6】



上記式中、 R^* は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{4-8} シクロアルケニル、アセチルオキシ、ヒドロキシル、 ONO_2 、およびハロゲンからなる群より選択され、

並びに、上記式中、 R^a は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{4-8} シクロアルケニル、アセチルオキシ、ヒドロキシル、 ONO_2 、およびハロゲンから独立して選択される 1 ~ 3 つの基によって場合により置換される)、あるいはその互変異性体、薬学上許容される塩、プロドラッグ、または溶媒和物を必要な患者へ投与することを含んでなる、腸炎症を予防および/または治療する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/064591

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NALLET J P ET AL: "SYNTHESIS OF A SERIES OF HEXITOL AND AMINODEOXY.HEXITOL MONO-NITRATE DERIVATIVES CONTAINING A SULFUR GROUP AND PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF ISOLATED RAT AORTAS" EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, WILEY-VCH VERLAG, WEINHEIM, DE, no. 5, 1998, pages 933-943, XP001204497 ISSN: 1434-193X the whole document	i-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/064591**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 12 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: 1-12
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2007/064591

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claim 12 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-12

The expression "prodrug" is vague and indefinite and does not allow the skilled man to readily determine compounds falling within the scope of the claims without recourse to extensive experimentation. This expression has therefore been disregarded for the purposes of the search.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.2), should the problems which led to the Article 17(2)PCT declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/064591

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2005037842	A	28-04-2005	AU 2004281916 A1	28-04-2005
			BR PI0415020 A	07-11-2006
			CA 2540500 A1	28-04-2005
			CN 1863805 A	15-11-2006
			DE 112004001860 T5	27-07-2006
			EP 1668017 A1	14-06-2006
			ES 2258365 A1	16-08-2006
			GB 2421241 A	21-06-2006
			IS 8436 A	03-05-2006
			JP 2007507451 T	29-03-2007
			KR 20060066743 A	16-06-2006
			MX PA06003610 A	05-06-2006
			US 2006235052 A1	19-10-2006
			UY 28547 A1	29-04-2005
			EP 1120419	A1
AT 323707 T	15-05-2006			
AU 762724 B2	03-07-2003			
AU 6204199 A	26-04-2000			
BG 65135 B1	30-03-2007			
BG 105417 A	31-12-2001			
BR 9914355 A	26-06-2001			
CA 2346010 A1	13-04-2000			
CN 1322205 A	14-11-2001			
CZ 20011257 A3	15-08-2001			
DE 19983612 T0	27-09-2001			
DE 69930949 T2	28-12-2006			
DK 1120419 T3	03-07-2006			
EA 3360 B1	24-04-2003			
EE 200100207 A	17-06-2002			
ES 2142773 A1	16-04-2000			
WO 0020420 A1	13-04-2000			
ES 2257871 T3	01-08-2006			
GB 2359810 A	05-09-2001			
HR 20010256 A2	30-04-2002			
HU 0103937 A2	28-02-2002			
ID 29946 A	25-10-2001			
IS 5910 A	29-03-2001			
JP 2002526544 T	20-08-2002			
NO 20011778 A	06-04-2001			
NZ 510855 A	27-02-2004			
OA 11661 A	08-12-2004			
PL 347030 A1	11-03-2002			
PT 1120419 T	31-07-2006			
TR 200100961 T2	21-02-2003			
US 2001051735 A1	13-12-2001			
ZA 200102836 A	05-07-2002			

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ホセ、レボリエス、モリネル
スペイン国バルセロナ、サルデンヤ、350

(72)発明者 フランシスコ、プビル、コイ
スペイン国バルセロナ、サルデンヤ、350

(72)発明者 マリサベル、モウレリエ、マンシニ
スペイン国バルセロナ、サルデンヤ、350

Fターム(参考) 4C071 AA01 BB01 CC12 DD04 EE04 FF15 GG01 HH06 HH13 LL01
4C086 AA01 AA02 GA16 NA14 NA15 ZA66 ZA68