

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2016-166148

(P2016-166148A)

(43) 公開日 平成28年9月15日(2016.9.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 229/22 (2006.01)	C07C 229/22 CSP	4C206
A61K 31/197 (2006.01)	A61K 31/197	4H006
A61K 31/221 (2006.01)	A61K 31/221	
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 9/10	
A61P 9/00 (2006.01)	A61P 9/00	

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-46825 (P2015-46825)
 (22) 出願日 平成27年3月10日 (2015.3.10)

(71) 出願人 509349141
 京都府公立大学法人
 京都府京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465
 (74) 代理人 110000796
 特許業務法人三枝国際特許事務所
 (72) 発明者 糸井 利幸
 京都府京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465 京都府公立大学法人 京都府立医科大学内
 (72) 発明者 浅田 大
 京都府京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465 京都府公立大学法人 京都府立医科大学内

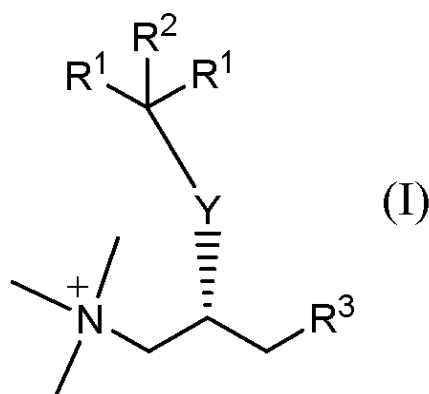
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 虚血性疾患治療薬

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 虚血再灌流障害を治療することができる化合物及び医薬組成物を提供。

【解決手段】 式(I)で表される化合物又はその塩。



(R¹ は各々独立にハロゲン原子又はハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基； R² はH又はハロゲン原子； R³ はCOO⁻、PO(OH)(O⁻)又はSO₃⁻； Yは-COO⁻、-CONH-又は-SO₂NH-)

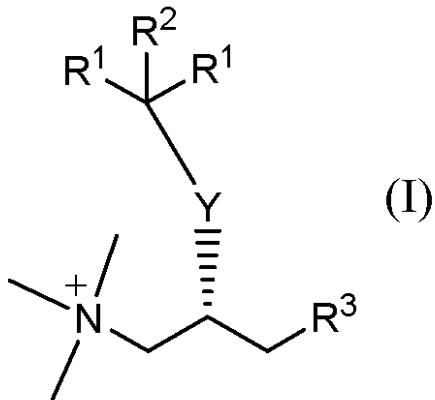
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) で表される化合物

【化 1】



10

(式中、 R^1 は同一又は異なってハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基を示す。 R^2 は水素原子又はハロゲン原子を示す。 R^3 は COO^- 、 $\text{PO}(\text{OH})(\text{O}^-)$ 又は SO_3^- を示す。 Y は $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 又は $-\text{SO}_2\text{NH}-$ である。)

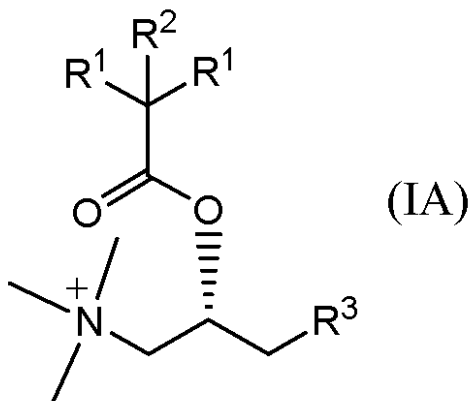
又はその塩。

20

【請求項 2】

下記式 (IA)

【化 2】



30

(式中、 R^1 は同一又は異なってハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基を示す。 R^2 は水素原子又はハロゲン原子を示す。 R^3 は COO^- 、 $\text{PO}(\text{OH})(\text{O}^-)$ 又は SO_3^- を示す。)

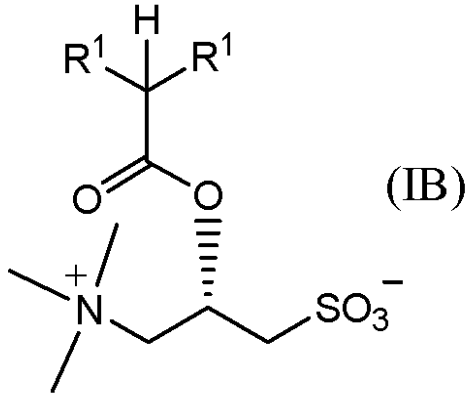
で表される請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 3】

40

下記式 (IB)

【化 3】



10

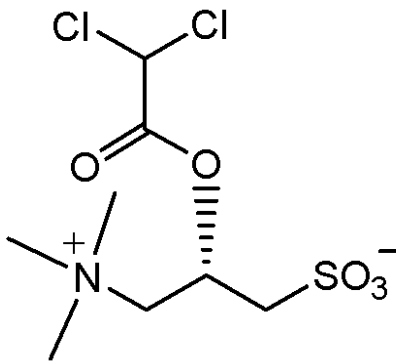
(式中、R¹は同一又は異なってハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基を示す。)

で表される請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 4】

下記式

【化 4】



20

で表される、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物又はその塩。

30

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物を含む虚血性疾患治療薬。

【請求項 7】

虚血性疾患が、虚血再灌流障害、心筋梗塞、脳梗塞、遠隔臓器障害又は腸間膜血管閉塞症である、請求項 6 に記載の虚血性疾患治療薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

本発明は、新規化合物及び前記化合物を含む医薬組成物に関する。

【0002】

また、本発明は、虚血性疾患治療薬に関する。

【背景技術】

【0003】

心筋梗塞、脳梗塞は、虚血再灌流障害の代表的な疾患であり、血管の一時的又は持続的な閉塞もしくは急激な血流減少により心筋細胞、神経細胞などの細胞の虚血性壊死を生じて心臓、脳などの臓器、組織に障害、機能低下をもたらす。虚血性疾患の直接的原因は、動脈硬化や動脈もしくは静脈内の血栓形成による血流減少又は停止である。

【0004】

50

虚血性疾患の治療においては、閉塞した動脈又は静脈を血管内挿入バルーンにより拡張させたり、ステントを血管内に挿入することにより血流を確保したり、血管内に生じた血栓を血栓溶解剤により溶解除去する方法が採用されている。このような治療においては、冠状動脈内に血流が再開されるに伴いCa過負荷やフリーラジカルが発生し、細胞の壊死領域が広がることが知られているが、このような虚血再灌流障害の発生を予防するのは困難であり、有効な治療方法が定まっていないのが現状である。

【0005】

代表的な虚血性疾患である虚血性心疾患を治療する方法として遺伝子導入を行う方法（特許文献1）が知られている。

【先行技術文献】

10

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】WO2004/074494

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、虚血再灌流障害を治療することができる化合物及び医薬組成物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

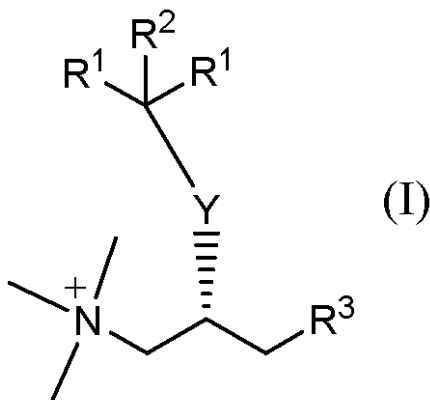
20

本発明は、以下の化合物、医薬組成物及び虚血性疾患治療薬を提供するものである。

項1. 下記式(I)で表される化合物

【0009】

【化1】



30

【0010】

（式中、R¹は同一又は異なってハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基を示す。R²は水素原子又はハロゲン原子を示す。R³はCOO⁻、PO(OH)(O⁻)又はSO₃⁻を示す。Yは-COO⁻、-CONH-又は-SO₂NH-である。

）

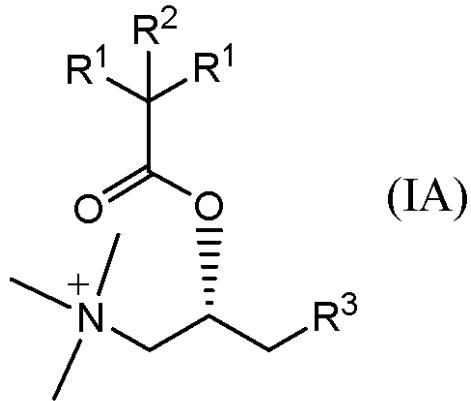
40

又はその塩。

項2. 下記式(IA)

【0011】

【化 2】



10

【0012】

(式中、 R^1 は同一又は異なってハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基を示す。 R^2 は水素原子又はハロゲン原子を示す。 R^3 は COO^- 、 $PO(OH)(O^-)$ 又は SO_3^- を示す。)

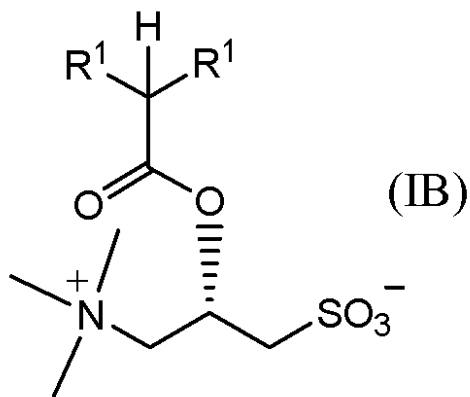
で表される項 1 に記載の化合物又はその塩。

項 3 . 下記式 (I B)

【0013】

20

【化 3】



30

【0014】

(式中、 R^1 は同一又は異なってハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基を示す。)

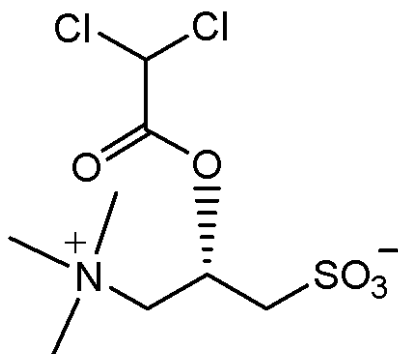
で表される項 1 又は 2 に記載の化合物又はその塩。

項 4 . 下記式

【0015】

40

【化 4】



50

【0016】

で表される、項1～3のいずれかに記載の化合物又はその塩。

【0017】

項5. 項1～4のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物

項6. 項1～4のいずれかに記載の化合物を含む虚血性疾患治療薬。

項7. 虚血性疾患が、虚血再灌流障害、心筋梗塞、脳梗塞、遠隔臓器障害又は腸間膜血管閉塞症である、項6に記載の虚血性疾患治療薬。

【発明の効果】

【0018】

本発明によれば、虚血後再灌流時の障害を抑制し、虚血臓器の機能を回復することができる。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】虚血40分後の回復率変化。図1は6匹のラット心臓から得た各データ(n=6)を、 \square 、 \triangle 、 \times 、 \circ 、 \star で示す。

【図2】再灌流回復率の時系列データ解析(AUC法)

【図3】再灌流回復率(平均値)

【図4】再灌流30分後の回復率

【発明を実施するための形態】

【0020】

本明細書において、ハロゲン原子としてはF, Cl, Br, Iが挙げられる。

【0021】

ハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基としては、 CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2Cl , CHCl_2 , CCl_3 が挙げられる。

【0022】

R^1 はハロゲン原子又はハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基を示し、好ましくはハロゲン原子又はメチル基、より好ましくはハロゲン原子、さらに好ましくはClを示す。

【0023】

R^2 は水素原子又はハロゲン原子を示し、好ましくは水素原子を示す。

【0024】

R^3 は酸性基を表し、具体的には COO^- 、 $\text{PO}(\text{OH})(\text{O}^-)$ 又は SO_3^- を示し、好ましくは COO^- 、 SO_3^- 、さらに好ましくは SO_3^- である。

【0025】

Yは二価の連結基を示し、具体的にはYは $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 又は $-\text{SO}_2\text{NH}-$ が挙げられ、好ましくは $-\text{COO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ が挙げられ、より好ましくは $-\text{COO}-$ である。Yが $-\text{COO}-$ の場合、式(IA)又は(IB)に示すような構造になる。

【0026】

本発明の式(I)の化合物は、アンモニウムカチオンと R^3 で表されるアニオンとの両性イオン構造を取る。式(I)の化合物の酸付加塩では、 R^3 はHが付加されて COOH 、 $\text{PO}(\text{OH})_2$ 又は SO_3H になる。また、酸付加塩では、 X^- で表されるカウンターイオンが付加される。カウンターイオンとしては、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 $1/2\text{SO}_4^{2-}$ 、 HSO_4^- 、硝酸イオン、メタンスルホン酸イオン、p-トルエンスルホン酸イオンが挙げられ、塩を形成する酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸などの無機酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸などの有機酸が挙げられる。

【0027】

本発明の好ましい化合物(両性イオン構造)を以下に示す。下記の化合物は、酸付加塩の形態であってもよい。

10

20

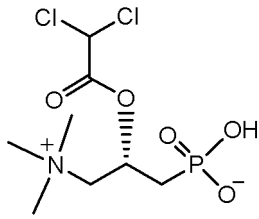
30

40

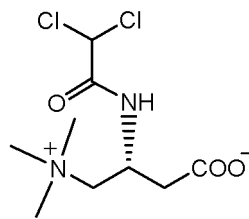
50

【 0 0 2 8 】

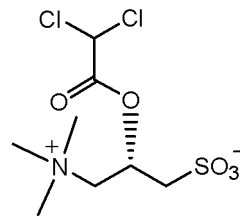
【 化 5 】



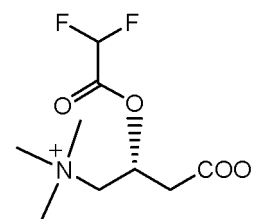
Compound2007 PA



Compound2007 amide

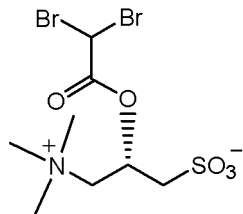


Compound2007 SA

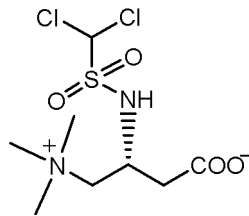


2F Compound2007

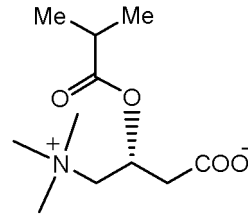
10



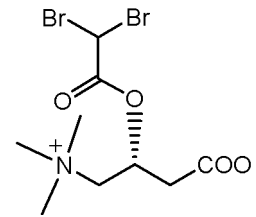
2Br Compound 2007 SA



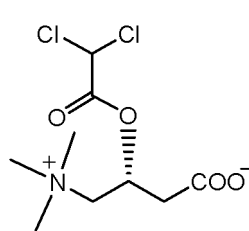
Compound2007 SAamide



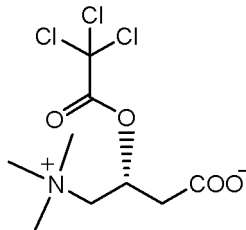
2Me Compound2007



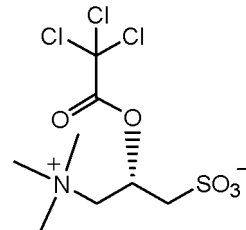
2Br Compound2007



Compound2007



3Cl Compound2007



3Cl Compound2007 SA

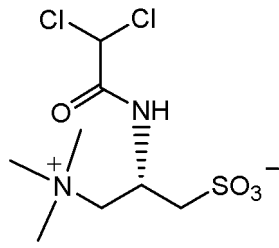
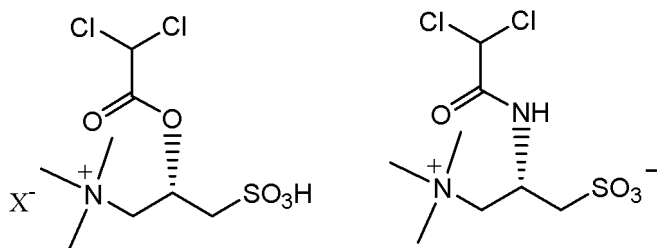
20

【 0 0 2 9 】

本発明の最も好ましい化合物の両性イオン(右)と酸付加塩(左)の構造を以下に示す。

【 0 0 3 0 】

【 化 6 】



30

【 0 0 3 1 】

40

(X⁻ は、前記に定義されるとおりである)

上記以外の両性イオンと酸付加塩の関係も同様であり、酸付加塩の場合、R³で表される基はアニオンではなく、水素原子が付加したものになり、さらにアニオン(X⁻)が付加される。

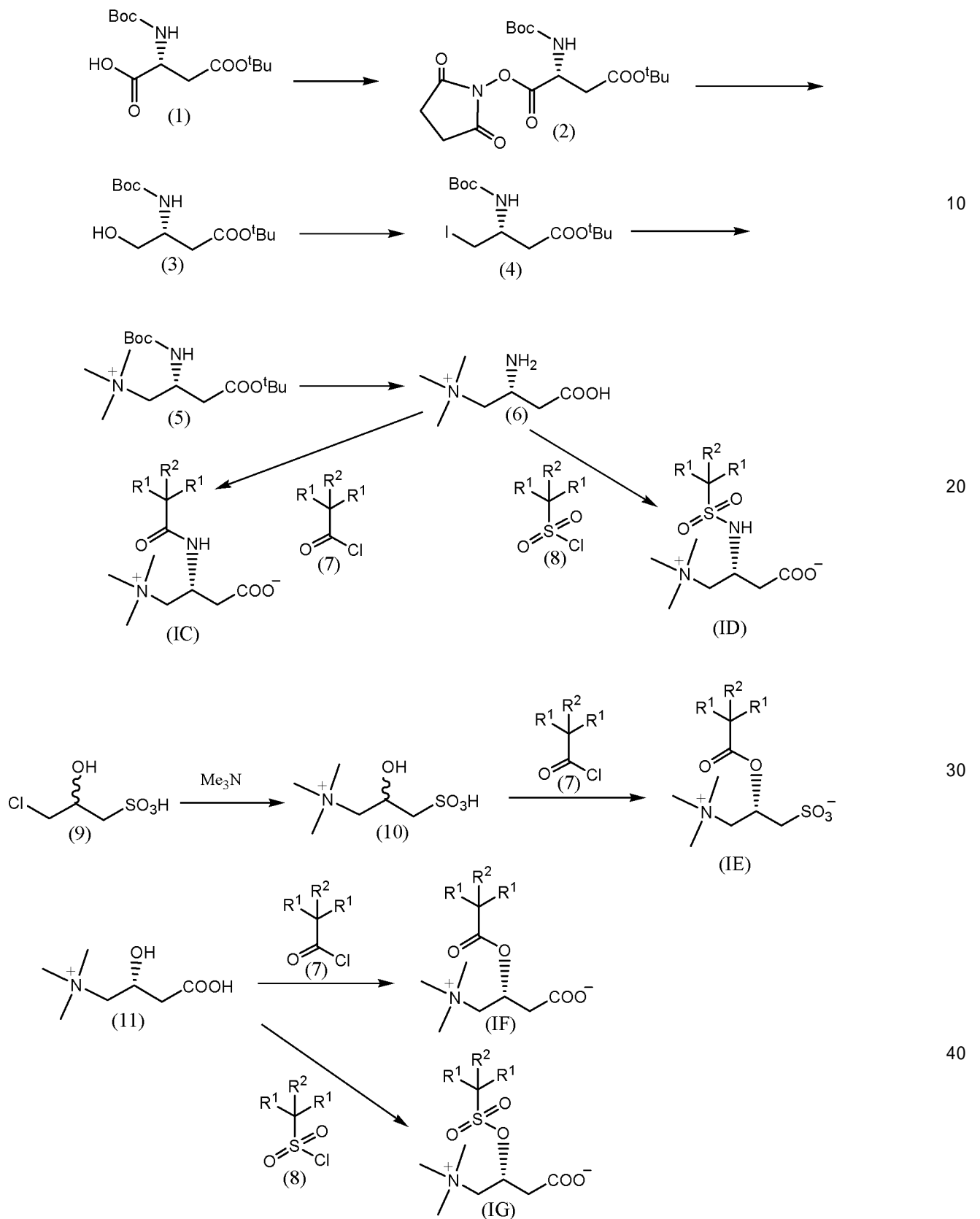
【 0 0 3 2 】

本発明の化合物は、例えば下記のスキーム 1 に従い製造することができる。

【 0 0 3 3 】

【化7】

スキーム1



【0034】

(R^1 , R^2 は前記に定義されるとおりである)

化合物(1) 1モルに対しN-ヒドロキシスクシンイミドを1モルから過剰量、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)などの縮合剤を1モルから過剰量使用し、塩化メチレ

ン、クロロホルム、DMF、THFなどの溶媒中、室温から溶媒の沸騰する温度で1～12時間反応させることで化合物(2)を得ることができる。

【0035】

化合物(2)1モルに対し NaBH_4 などの還元剤を1当量から過剰量使用し、溶媒中で室温から溶媒の沸騰する温度で1～12時間反応させて、化合物(3)を得ることができる。

【0036】

化合物(3)1モルに対しN-ヨードスクシンイミドなどのヨウ素化剤を1モルから過剰量使用し、溶媒中で室温から溶媒の沸騰する温度で1～12時間反応させて、化合物(4)を得ることができる。

【0037】

化合物(4)1モルに対しトリメチルアミンを1モルから過剰量使用し、溶媒中で室温から溶媒の沸騰する温度で1～12時間反応させて、化合物(5)を得ることができる。

【0038】

化合物(5)1モルに対しトリフルオロ酢酸などの酸を触媒量から過剰量使用し、溶媒中で室温から溶媒の沸騰する温度で1～12時間反応させて、脱保護された化合物(6)を得ることができる。

【0039】

化合物(6)1モルに対し化合物(7)を1モル程度使用し、溶媒中で室温から溶媒の沸騰する温度で1～12時間反応させて、式(IC)の化合物を得ることができる。

【0040】

化合物(6)1モルに対し化合物(8)を1モル程度使用し、溶媒中で室温から溶媒の沸騰する温度で1～12時間反応させて、式(ID)の化合物を得ることができる。

【0041】

化合物(9)1モルに対しトリメチルアミンを1モルから過剰量使用し、溶媒中で室温から溶媒の沸騰する温度で1～12時間反応させて、化合物(10)を得ることができる。

【0042】

化合物(10)1モルに対し化合物(7)を1モル程度使用し、溶媒中で室温から溶媒の沸騰する温度で1～12時間反応させて、式(IE)の化合物を得ることができる。

【0043】

化合物(11)1モルに対し化合物(7)を1モル程度使用し、溶媒中で室温から溶媒の沸騰する温度で1～12時間反応させて、式(IF)の化合物を得ることができる。

【0044】

化合物(11)1モルに対し化合物(8)を1モル程度使用し、溶媒中で室温から溶媒の沸騰する温度で1～12時間反応させて、式(IG)の化合物を得ることができる。

【0045】

本発明化合物は、虚血再灌流障害、例えば、心筋梗塞、脳梗塞、腸間膜血管閉塞症などにおける血栓部位をバルーンなどの装置や血栓溶解剤などの医薬を用いて再灌流したときに生じる臓器障害(梗塞/血栓を生じた臓器の障害及び遠隔臓器障害を含む)の予防又は治療薬として有効である。

【0046】

本発明化合物を有効成分とする医薬は、その使用目的に合わせて投与方法、剤型、投与量を適宜決定することが可能である。例えば、本発明の化合物を有効成分とする医薬の投与形態は、経口投与でも非経口投与でも良い。剤型としては、例えば錠剤、粉剤、カプセル剤、顆粒剤、エキス剤、シロップ剤等の経口投与剤、または注射剤、点滴剤、もしくは坐剤等の非経口投与剤を挙げることができる。これらの製剤は、賦形剤、結合剤等の製薬上許容される添加材を用いて既知の方法で製造することができる。本発明の化合物を有効成分として含む医薬の投与量は、症状、投与対象の年齢、体重、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常、成人一日当たり経口投与の場合、0.1-500 mg、非

10

20

30

40

50

経口投与の場合0.01-100 mg程度が適当であり、これを一日に一回乃至複数回投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

【実施例】

【0047】

以下、本発明を実施例及び比較例により詳細に説明する。

【0048】

実施例 1

(1) 虚血再灌流実験

(1-1) 使用動物 6週Sprague-Dawley ラット

(1-2) 孤立心臓灌流システム：全身麻酔後に摘出した心臓の大動脈と左心房にカニューラを挿入後、灌流液を流す。心臓は自動的に拍動し、灌流液を拍出する。その圧力 (= 血圧)、心拍数、流量を測定して心機能の指標とする。灌流液を遮断、再開することにより虚血、再灌流の影響を検討した。

(1-3) 灌流条件

(i) 灌流液：Krebs-Henseleit緩衝液 (NaCl; 118mM、KCl; 4.7mM、KH₂PO₄; 1.2mM、MgSO₄ · 7H₂O; 1.2mM、CaCl₂ · 2H₂O; 1.25mM) に5.5mM ブドウ糖、1.2mM パルミチン酸、3%アルブミンを追加したものをを用いた。

(ii) 灌流液は95% CO₂+ 5%O₂ガスにより酸素化した。

(iii) 前灌流20分 灌流遮断40分 再灌流30分のプロトコルで灌流した。

註1. パルミチン酸を混合するのは、脂肪酸存在下では再灌流時の機能障害が増強することと、心筋梗塞や体外循環時の血中脂肪酸増加する臨床条件を再現するためである。

註2. 灌流遮断時間は通常20分~30分で行われるが、本検証ではより条件を厳しくするために40分の灌流遮断時間を採用した。

(1-4) 化合物の効果検証

(i) 再灌流開始時に灌流液100ml中に検討化合物 (各1mM) もしくは検討化合物無し (control、灌流液のみ) を投与し、acetyl-L-carnitine (1mM) およびdichloroacetate (1mM) 投与に対する心機能回復率と比較した。

(ii) 検討化合物はKrebs-Henseleit緩衝液に溶解して調整した。

(1-5) 虚血再灌流実験結果

検討化合物は、DCA(ジクロロ酢酸)、Acetyl-L-CA(アセチルカルニチン、図2-4では「acetyl-CA」と表示する)、compound2007-SA (図2、4では「SA」と表示する)、compound2007-amide、3Cl-compound2007及び、2Br-compound2007である。Controlは灌流液のみである。結果を以下の図1-4に示す。

【0049】

(2) compound2007 SAに対する毒性実験

(i) compound2007 SAをKrebs-Henseleit緩衝液で溶解し、50mg/kgを6週ラット (n=4) の腹腔内に投与した。

(ii) 投与後5日間経過観察を行い、全例生存していた。

(iii) Krebs-Henseleit緩衝液灌流液中にはcompound2007 SAを1.0mM (34.5mg) を添加している。

(iv) 中毒実験では、ラット体重は162g、156g、152g、162gで、ラットの血液循環量も大体体重の8%と考えると循環血液量は約12ml/150gで、compound2007 SA投与量は、50mg/kg=7.5mg/12mlと算出される。灌流は100mlで行っていたので、循環血液量を同じ100mlとすると、62.5mg/100mlとなり、腹腔内投与量は虚血再灌流心の1.0mMの投与量の約2倍であった。

。

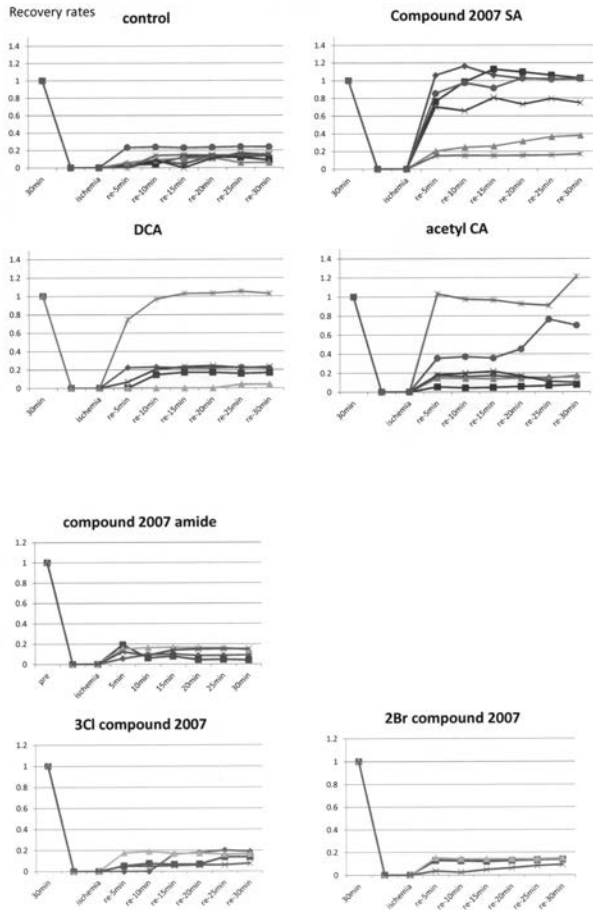
10

20

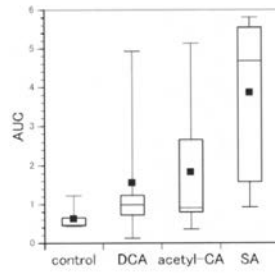
30

40

【 図 1 】

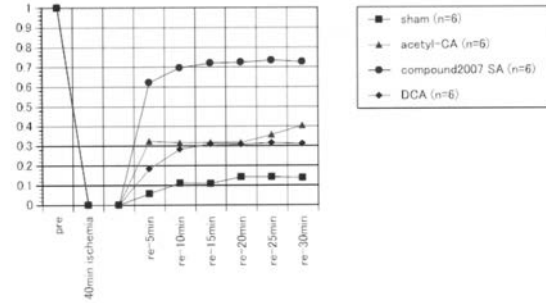


【 図 2 】

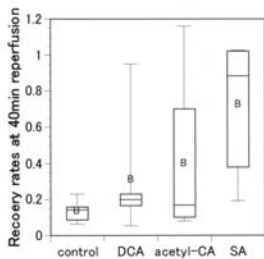


AUC 40 ANOVA			
	F=	3.6871	
	p=	0.0291	
post hoc Student t			
p=		C	acetyl CA
	SA	0.0043	0.0565
	C		0.245
	acetyl CA		0.7863

【 図 3 】



【 図 4 】



recovery rates 40 ANOVA	
F=	6.3776
p=	0.0522

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 309/14	(2006.01)	C 0 7 C 309/14	
C 0 7 C 233/47	(2006.01)	C 0 7 C 233/47	
C 0 7 C 311/06	(2006.01)	C 0 7 C 311/06	
C 0 7 C 311/09	(2006.01)	C 0 7 C 311/09	

(72)発明者 川村 怜
大阪府大阪市北区梅田3丁目4番5号 毎日インテシオ18階 株式会社インテリム内

(72)発明者 小松 拓磨
大阪府大阪市北区梅田3丁目4番5号 毎日インテシオ18階 株式会社インテリム内

(72)発明者 古谷野 浩治
大阪府大阪市北区梅田3丁目4番5号 毎日インテシオ18階 株式会社インテリム内

(72)発明者 池田 貴弘
大阪府大阪市北区梅田3丁目4番5号 毎日インテシオ18階 株式会社インテリム内

Fターム(参考) 4C206 AA01 AA02 JA08 JA11 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA40
4H006 AA01 AA03 AB23 BM10 BM72 BT12 BU50 BV22