

(19) 日本国特許庁 ( J P )

(12) 特 許 公 報 ( B 2 )

(11) 特許番号

特許第3386873号

( P 3 3 8 6 8 7 3 )

(45) 発行日 平成15年3月17日 (2003. 3. 17)

(24) 登録日 平成15年1月10日 (2003. 1. 10)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 31/365

A 6 1 K 31/365

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/04

C 0 7 D 307/58

C 0 7 D 307/58

請求項の数 1 (全 5 頁)

(21) 出願番号

特願平5-351482

(22) 出願日

平成5年12月28日 (1993. 12. 28)

(65) 公開番号

特開平7-196491

(43) 公開日

平成7年8月1日 (1995. 8. 1)

審査請求日

平成12年12月26日 (2000. 12. 26)

(73) 特許権者 000231796

日本臓器製薬株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目1番2号

(72) 発明者 大村 裕

兵庫県加東郡社町木梨字川北山442番1

日本臓器製薬株式会社 生物活性科学  
研究所内

(72) 発明者 白石 武昌

神奈川県相模原市上鶴間8-19-2

(74) 代理人 100068917

弁理士 村山 佐武郎

審査官 内藤 伸一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 消化器系疾患用剤

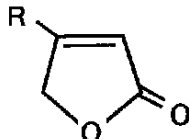
1

(57) 【整理番号】 P C - 2 2 9

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式で表されるフラノン誘導体を有効成分として含有する消化器系疾患用剤。

【化1】



【式中、Rはアルキル基を表す。】

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、優れた潰瘍形成抑制作用及び胃酸分泌抑制作用を有するフラノン誘導体を有効

2

成分として含有する新規な医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 現代社会においては種々のストレスが存在し、これらストレスに起因する多くの疾患があるが、このような疾患の代表として胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の消化性潰瘍が挙げられる。消化性潰瘍の成因には酸、ペプシンの消化活性が不可欠であるが、その消化活性のみでは消化性潰瘍は発生せず、その発生には酸、ペプシンを主体とする攻撃因子と、粘液及び粘膜細胞を主体とする防御因子間のバランスを崩す何らかの因子が加わることによって、潰瘍が発生すると考えられている。消化性潰瘍の薬物療法としては、H<sub>2</sub> ブロッカー、制酸剤、抗コリン剤、抗ガストリン剤、抗ペプシン剤、胃粘膜保護剤等が用いられているが、2千億円を超える超大型市場であるため、より副作用が低く、安全性が高く且つ薬効

10

の優れた薬剤の開発が望まれている。

【0003】フラノン誘導体の潰瘍治療作用に関しては、2(5H)フラノン、即ち 2-ブテン-4-オライドが抗潰瘍作用を有することが知られている〔特開昭63-225315号公報、Physiology & Behavior (1990年)第47巻197-202頁等を参照〕。しかしながら、この物質については中枢系に対する作用が観察されており、医薬として用いるには幾つかの難点があり、さらに改良する必要があった。本発明者らは、胃潰瘍等の消化器系疾患に対してより優れた治療・予防作用を有し且つ毒性の低い物質の探索を続けた結果、本発明フラノン誘導体が医薬としての高い有用性を有することを見出し、本発明を完成した。

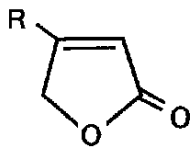
【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、消化性潰瘍や胃炎等の消化器系疾患を治療又は予防するための新規な医薬組成物を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明医薬組成物の活性成分は、下記一般式で示されるフラノン誘導体である。

【化2】



〔式中、Rはアルキル基を表す。〕

【0006】上記一般式におけるRの好ましいアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル等の炭素数1乃至5の直鎖又は分枝状のアルキル基が挙げられる。

【0007】本発明フラノン誘導体は、前記一般式で表される化合物の薬学的に許容される塩や水和物を包含し、これらの塩や水和物は公知の方法により、遊離の本発明フラノン誘導体より製造でき或いは相互に変換でき\*

＊る。また本発明化合物においてシーストランス異性体、光学異性体、配座異性体等の立体異性体が存在する場合は、本発明はそのいずれの立体異性体をも包含する。

【0008】本発明化合物中好ましい化合物を例示すれば以下のとおりである。

4-メチル-2(5H)フラノン〔化合物1〕

4-エチル-2(5H)フラノン〔化合物2〕

4-プロピル-2(5H)フラノン〔化合物3〕

4-イソプロピル-2(5H)フラノン〔化合物4〕

4-ブチル-2(5H)フラノン〔化合物5〕

4-イソブチル-2(5H)フラノン〔化合物6〕

4-sec-ブチル-2(5H)フラノン〔化合物7〕

4-tert-ブチル-2(5H)フラノン〔化合物8〕

4-ペンチル-2(5H)フラノン〔化合物9〕

【0009】上記本発明化合物の合成方法は、例えば西独特許第2154439号公報、J. Org. Chem. (1967年)第32巻第11号3390-3394頁等に記載されており、既知の方法に基づいて製造することができる。以下に本発明フラノン誘導体の薬理作用について述べる。

【0010】

【作用】

1. ストレス-インドメタシン潰瘍に対する作用  
18時間絶食させた一群6匹のウィスター系雄性ラットに、40mg/kgのインドメタシンを皮下投与した後、4℃に4時間放置し寒冷ストレスを負荷して胃潰瘍を発生させた。試験動物をエーテル麻酔にて致死させ、胃を摘出して胃体部に発生した潰瘍の面積を顕微鏡にて測定した。インドメタシンの投与とほぼ同時に生理食塩水(1ml/kg)に溶解した被検薬を経口投与し、該被検薬の潰瘍形成に対する作用を調べた。対照群には同量の生理食塩水のみを投与した。結果の一例を表1及び表2に示す(平均値±標準誤差)。

【0011】

【表1】

被検薬	投与量 (mg/kg)	潰瘍面積 (mm <sup>2</sup> )	抑制率 (%)
対照	—	13.1±3.4	0
化合物1	0.01	5.0±1.8	61.8
	0.1	2.3±2.2	82.4
	1.0	1.7±0.9	87.0

【0012】

【表2】

被検薬	投与量 (mg/kg)	潰瘍面積 (mm <sup>2</sup> )	抑制率 (%)
対照	—	12.3±2.2	0
化合物3	0.1	4.8±1.3	61.0
	1.0	2.1±0.8	82.9

【0013】2. 幽門結紮潰瘍に対する作用  
48時間絶食させた一群5乃至8匹のウィスター系雄性ラットを用い、常法に従って幽門を結紮した〔Gastroenterology (1945年)第4巻43-61頁〕。15時間放置した後、試験動物をエーテル麻酔にて致死させ、胃を摘出して前胃部に発生した潰瘍の面積や胃酸分泌量等を測定した。結紮した直後に生理食\*

\* 塩水 (2ml/kg) に溶解した被検薬を腹腔内に投与し、該被検薬の潰瘍形成や胃酸分泌等に対する作用を調べた。対照群には同量の生理食塩水のみを投与した。結果の一例を表3及び表4に示す(平均値±標準誤差)。

【0014】

【表3】

被検薬	投与量 (mg/kg)	潰瘍面積 (mm <sup>2</sup> )	抑制率 (%)
対照	—	35.4±11.4	0
化合物1	1.0	18.4±8.7	48.0
	10.0	4.3±2.9	87.9
	100.0	0±0	100.0

【0015】

※ ※【表4】

被検薬	投与量 (mg/kg)	胃液分泌量 (ml/100g)	胃酸度 ( $\mu\text{EqH}^+$ /1)	総酸分泌量 ( $\text{mEqH}^+$ /100g)
対照	—	2.24 ±0.17	46.4 ±3.4	100.4 ±14.7
化合物1	10	2.03 ±0.19	47.6 ±1.7	97.9 ±11.4
	30	1.28 ±0.08	29.5 ±2.4	37.9 ±4.3
	100	1.11 ±0.04	17.8 ±3.6	16.7 ±4.7

【0016】参考例として、Physiology & Behavior (1990年)第47巻199頁に開示されている2-ブテン-4-オライドの胃酸分泌抑制作用

の試験結果を表5に示す。

【表5】

被検薬	投与量 (mg /kg)	胃液分泌量 (ml /100g)	胃酸度 ( $\mu\text{EqH}^+$ /l)	総酸分泌量 ( $\text{mEqH}^+$ /100g)
対照	—	2.33 ±0.17	55.4 ±2.5	130.1 ±13.2
2-ブテン-4-オライド	1	2.31 ±0.10	57.0 ±2.1	131.1 ±5.9
	10	2.33 ±0.10	61.7 ±2.7	144.3 ±10.6
	100	2.41 ±0.12	33.3 ±1.8	80.2 ±5.7

### 【0017】3. 急性毒性試験

ddY系マウスに本発明化合物を投与して急性毒性試験を行った。1000mg/kgの本発明化合物を経口投与したが、全く死亡例はなく、行動への影響もほとんど観察されなかった。

#### 【0018】

【効果】上記の薬理試験結果が示すとおり、本発明化合物は優れた潰瘍形成抑制作用並びに胃酸分泌抑制作用を有する。抗潰瘍作用を有することが示されている類縁体2-ブテン-4-オライドと胃酸分泌抑制作用について比較してみると、表4及び表5の試験結果が示すように、本発明化合物は2-ブテン-4-オライドと比べて有意に優れた作用を有することが明らかである。このように優れた薬理作用を有する本発明フラノン誘導体は、種々の消化器系疾患、例えば胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍等の消化性潰瘍、急性、慢性、出血性の胃炎、逆流性食道炎、ゾリンジャー-エリソン症候群或いは消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎等による上部消化管出血などの消化器系の諸疾患を予防又は治療するための薬剤、更にはそれら疾患に伴うびらん、出血、発赤、浮腫等の胃粘膜病変を改善するための薬剤として非常に有用である。また本発明化合物は極めて低容量で高い治療効果を示し、且つ低毒性で副作用も少なく安全性が高いため、医薬としての有用性が極めて高い。

#### 【0019】

【実施例】本発明物質は、適当な医薬用の担体若しくは希釈剤と組み合わせて医薬とすることができ、通常の方法によって各種製剤化可能で、経口又は非経口投与するための固体、半固体、液体等の剤形に処方することができる。処方にあたっては、本発明物質を単独で用いるか、あるいは他の医薬活性成分と適宜組み合わせて処方

してもよい。

【0020】経口投与製剤としては、そのままあるいは適当な添加剤、例えば乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニト、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン等の慣用の賦形剤と共に、結晶セルロース、セルロース誘導体、アラビアゴム、トラガント液、アルギン酸ナトリウム液、ゼラチン等の結合剤、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、カルボキシメチルセルロースカリウム等の崩壊剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、その他増量剤、湿潤化剤、緩衝剤、保存剤、香料等を適宜組み合わせることで錠剤、散剤、顆粒剤或いはカプセル剤とすることができる。

【0021】注射剤としては、水性溶剤又は非水性溶剤、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、リンゲル液、植物油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸エステル、プロピレングリコール等の溶液若しくは懸濁液とすることができる。また患者の状態や疾患の種類に応じて、その治療に最適な上記以外の剤形に適宜製剤化することが可能である。

【0022】本発明物質の望ましい投与量は、投与対象（患者の年齢、体重、症状など）、剤形、投与方法、投与期間等によって変わるが、所望の効果をj得るには、一般の成人に対して通常1日に0.1乃至5000mgを1回乃至数回に分けて経口投与することができる。また注射剤等の非経口投与の場合、吸収等の影響により、前記経口投与量の3乃至10分の1の用量レベルの投与量が好ましい。

【0023】以下に本発明物質を有効成分として含有する医薬組成物の処方例を示すが、本発明はこれによって限定されるものではない。

【表6】

処方例1 (錠剤)	成 分	1錠当り
	本発明物質	10mg
	乳 糖	140mg
	トウモロコシデンプン	40mg
	ステアリン酸マグネシウム	10mg
		計 200mg

【0024】

\* \* 【表7】

処方例2 (注射剤)	成 分	1アンプル当り
	本発明物質	5mg
	塩化ナトリウム	適 量
	注射用蒸溜水	適 量
		全量 1ml

---

フロントページの続き

(72)発明者 武岡 裕一  
 兵庫県加東郡社町木梨字川北山442番1  
 日本臓器製薬株式会社 生物活性科学  
 研究所内

(56)参考文献 特開 昭63-225315 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, D B名)  
 C07D 307/58  
 A61K 31/365  
 CA (STN)  
 REGISTRY (STN)