

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4550273号
(P4550273)

(45) 発行日 平成22年9月22日 (2010.9.22)

(24) 登録日 平成22年7月16日 (2010.7.16)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/7048 (2006.01)

A 6 1 K 31/7048

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00

C O 7 H 17/08 (2006.01)

C O 7 H 17/08

B

請求項の数 6 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2000-520798 (P2000-520798)
 (86) (22) 出願日 平成10年11月16日 (1998.11.16)
 (65) 公表番号 特表2001-523644 (P2001-523644A)
 (43) 公表日 平成13年11月27日 (2001.11.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR1998/002436
 (87) 国際公開番号 W01999/025365
 (87) 国際公開日 平成11年5月27日 (1999.5.27)
 審査請求日 平成17年11月15日 (2005.11.15)
 (31) 優先権主張番号 97/14358
 (32) 優先日 平成9年11月17日 (1997.11.17)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

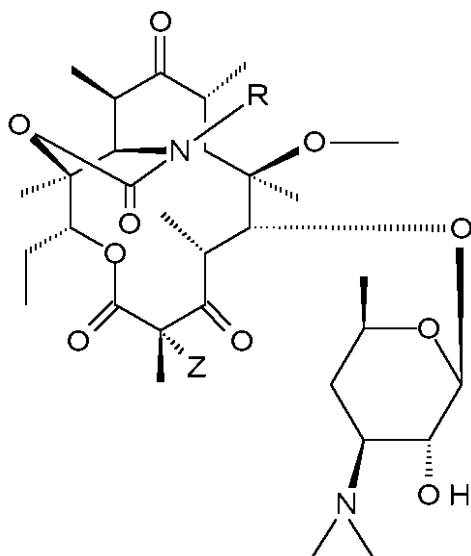
(73) 特許権者 301014948
 アベンティス・ファーマ・ソシエテ・アノ
 ニム
 フランス国 9 2 1 6 0 アントニー・アヴェ
 ニュー・レモン・アロン 2 0
 (74) 復代理人 110000523
 アクシス国際特許業務法人
 (74) 代理人 100067817
 弁理士 倉内 基弘
 (72) 発明者 フランシス プティ
 フランス国 エフ 9 2 7 0 0 コロンブ、
 リュ ジュール フェリー、1 1 1
 (72) 発明者 フランソワ ヴァシュロン
 フランス国 エフ 7 5 0 1 9 パリ、アヴ
 ニュ ジャン ジョレス、5 4
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アテローム性動脈硬化症と結びついた動脈血栓合併症を予防するための製薬組成物の製造のための
 のケトリドの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アテローム性動脈硬化症と結びついた動脈血栓合併症を予防するための、次式 (I) :
 【化 1】



(I)

{ ここで、R は基 $(CH_2)_m O_n (X) Y A r$

(ここで、m は数 0 又は 1 を表わし、

n は数 0 又は 1 を表わし、

X は基 $(NH)_a$ 、 CH_2 又は SO_2 を表わし、ここで a は数 0 又は 1 を表わし、

Y は基 $(CH_2)_b - (CH=CH)_c - (CH_2)_d$ を表わし、ここで c は 0 又は 1 であり、 $b + c + d$ は 8 以下であり、

A r は随意に置換されたアリール又はヘテロアリール基を表わす) を表わし、

Z は水素又はハロゲン原子を表わす }

に相当する少なくとも 1 種のケトリド又はその製薬上許容できる塩を含むことを特徴とする薬剤。

10

【請求項 2】

ケトリドが 11, 12 - ジデオキシ - 3 - デ [(2, 6 - ジデオキシ - 3 - C - メチル - 3 - O - メチル - L - リボヘキソピラノシル) オキシ] - 6 - O - メチル - 3 - オキソ - 12, 11 - [オキシカルボニル - [2 - [4 - (3 - ピリジル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] エトキシ] メチル] イミノ] エリスロマイシンであることを特徴とする、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 3】

ケトリドが 11, 12 - ジデオキシ - 3 - デ [(2, 6 - ジデオキシ - 3 - C - メチル - 3 - O - メチル - L - リボヘキソピラノシル) オキシ] - 6 - O - メチル - 3 - オキソ - 12, 11 - [オキシカルボニル - [4 - [3 - (3 - ピリジル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] ブチル] イミノ] エリスロマイシンであることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

20

【請求項 4】

ケトリドが 11, 12 - ジデオキシ - 3 - デ [(2, 6 - ジデオキシ - 3 - C - メチル - 3 - O - メチル - L - リボヘキソピラノシル) オキシ] - 2 - フルオル - 6 - O - メチル - 3 - オキソ - 12, 11 - [オキシカルボニル - [4 - [4 - (3 - ピリジル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] ブチル] イミノ] エリスロマイシン (A 異性体) であることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 5】

ケトリドが 11, 12 - ジデオキシ - 3 - デ [(2, 6 - ジデオキシ - 3 - C - メチル - 3 - O - メチル - L - リボヘキソピラノシル) オキシ] - 6 - O - メチル - 3 - オキソ - 12, 11 - [オキシカルボニル - [4 - [4 - (3 - ピリジル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] ブチル] イミノ] エリスロマイシンであることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

30

【請求項 6】

ケトリドを 1 日当たり 50 ~ 600 mg の範囲の薬量で経口投与することを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、ケトリドの新規の治療用途に関する。

本発明は、アテローム性動脈硬化症と結びついた動脈血栓合併症を予防するための製薬組成物の製造のためにケトリド及びその製薬上許容できる塩を使用することに関する。

【0002】

用語「ケトリド」とは、3 位のクラジノースがないエリスロマイシン誘導体を意味する。これらの物質は抗生特性を有する (「Antimicrobial Agents and Chemotherapy」1997 年、第 41 巻、第 2149 ~ 2158 頁若しくは 1997 年、第 41 巻、第 454 ~ 459 頁、又は「Lettre de l' infectiologue」1997 年、第 12 巻、第 46 ~ 54 頁)。

【0003】

ケトリドはまた、例えばヨーロッパ特許公開第 0 4 8 7 4 1 1 号、同第 5 9 6 8 0 2 号、

40

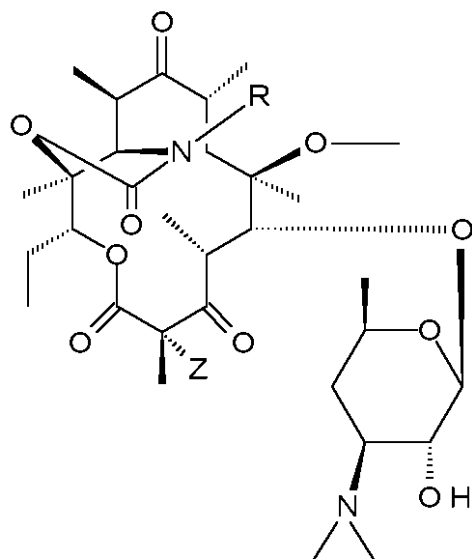
50

同第606024号、同第614905号、同第676409号、同第680967号及び同第799833号並びに国際出願公開WO98/25942号パンフレットにも記載されている。

【0004】

本発明の好ましいケトリドの中では、次式(I)：

【化2】



(I)

{ここで、Rは基 $(CH_2)_mO_n(X)YAr$

(ここで、mは数0又は1を表わし、

nは数0又は1を表わし、

Xは基 $(NH)_a$ 、 CH_2 又は SO_2 を表わし、ここでaは数0又は1を表わし、

Yは基 $(CH_2)_b - (CH=CH)_c - (CH_2)_d$ を表わし、ここでcは0又は1であり、 $b + c + d$ は8以下であり、

Arは随意に置換されたアリール又はヘテロアリール基を表わす)

を表わし、

Zは水素又はハロゲン原子を表わす}

の化合物を挙げることができる。

【0005】

アリール基は、フェニル又はナフチル基であることができる。

置換又は非置換ヘテロアリール基は、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル若しくはオキサゾリル基、イミダゾリル基(例えば4-(3-ピリジル)-1H-イミダゾリル基)、チアジアゾリル、ピラゾリル若しくはイソピラゾリル基、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル若しくはピラジニル基、又はインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチアジリル若しくはキノリニル基であることができる。

【0006】

これらのアリール基は、以下のものより成る群から選択される1種以上の基を含有することができる：ヒドロキシル基；ハロゲン原子； NO_2 基；CN基；12個までの炭素原子を有し且つ随意に1個以上のハロゲン原子で置換されたアルキル、アルケニル若しくはアルキニル基、O-アルキル、O-アルケニル若しくはO-アルキニル基、S-アルキル、S-アルケニル若しくはS-アルキニル基及びN-アルキル、N-アルケニル若しくはN-アルキニル基；次式：

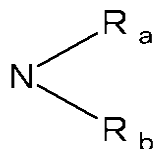
【化3】

10

20

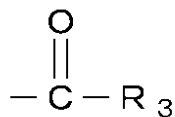
30

40



(ここで、 R_a 及び R_b は同一であっても異なってもよく、水素原子又は1 2個までの炭素原子を有するアルキル基を表わす)の基；次式：

【化4】



10

(ここで、 R_3 は1 2個までの炭素原子を有するアルキル基又は随意に置換されたアリール若しくはヘテロアリール基を表わす)

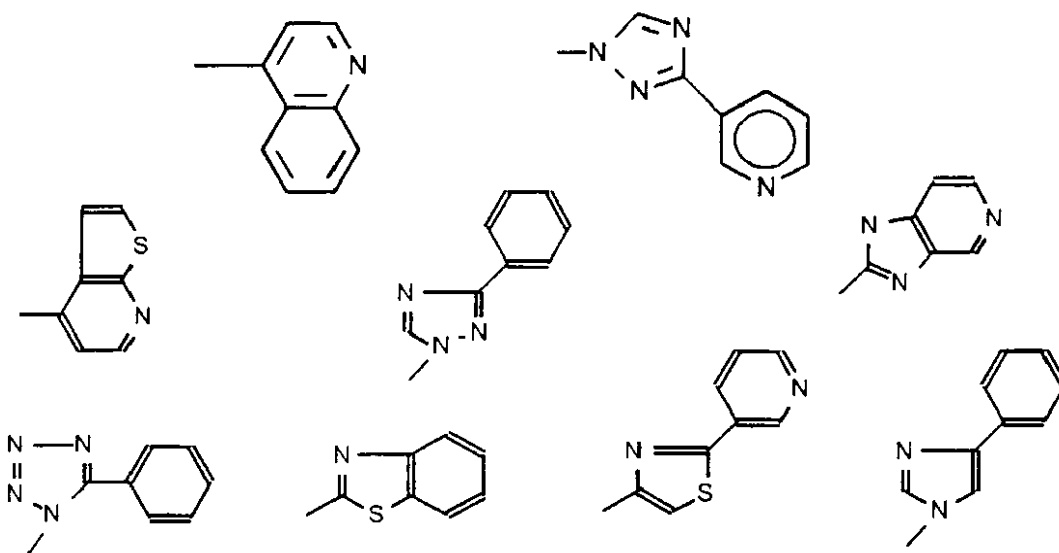
の基；カルボキシリックアリール、O - アリール若しくはS - アリール基、炭素環式アリール、O - アリール若しくはS - アリール基又は1個以上のヘテロ原子を含む五員若しくは六員のヘテロ環式アリール、O - アリール若しくはS - アリール基（これらは随意に前記の1種以上の置換基で置換されていてもよい）。

【0007】

挙げることができる好ましいヘテロ環は、特に次のものである。

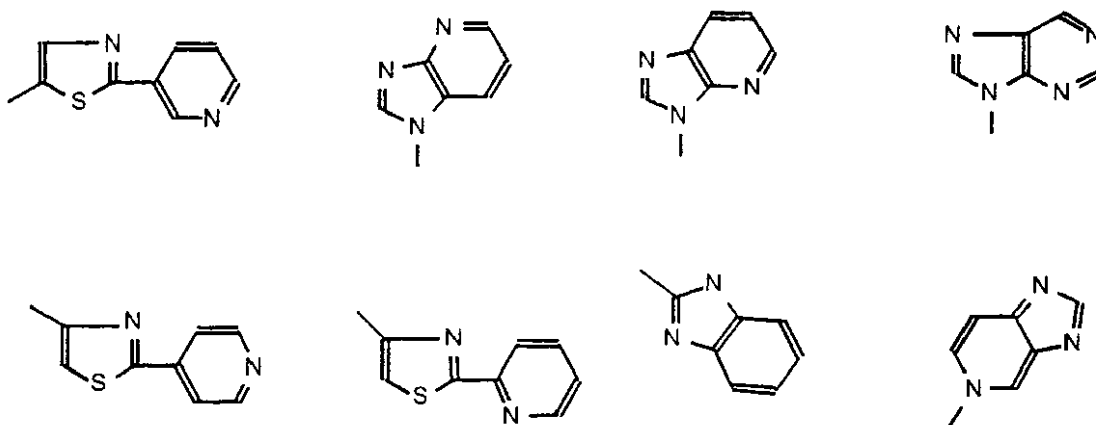
20

【化5】

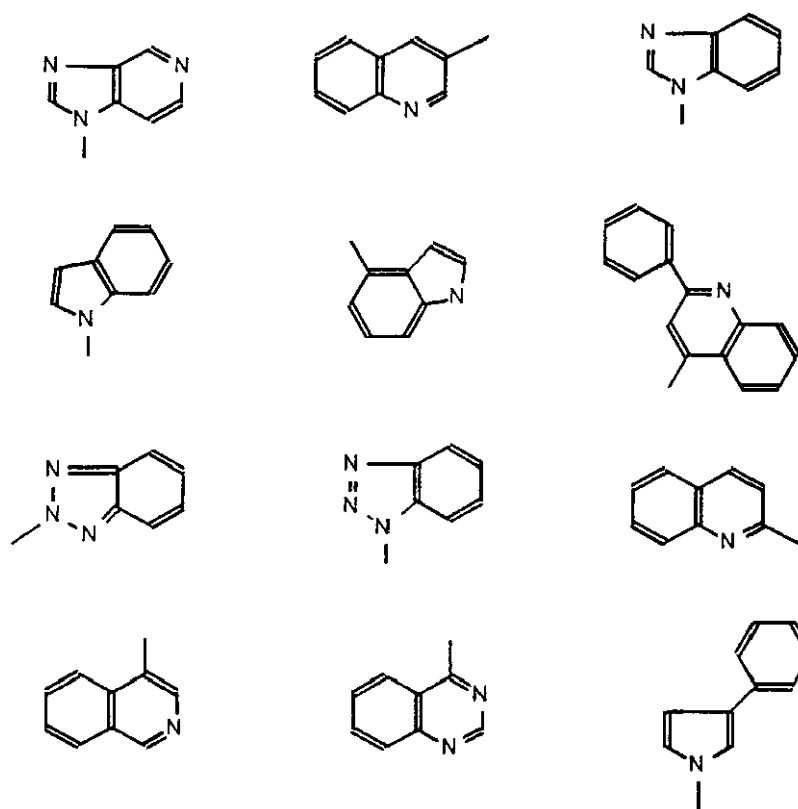


30

【化6】



【化 7】

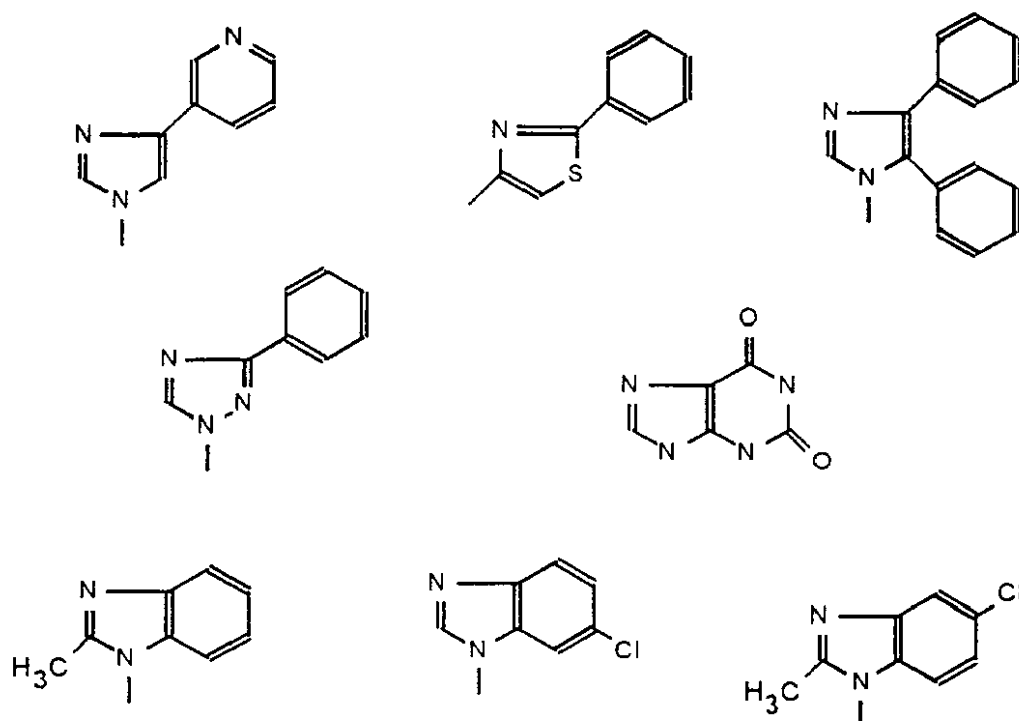


10

20

30

【化 8】



10

20

並びにヨーロッパ特許第487411号、同第596802号、同第676409号及び同第680967号明細書において検討されているヘテロ環式基。これらの好ましいヘテロ環式基は、1個以上の官能基で置換されていてもよい。

【0008】

ハロゲンは、弗素、塩素又は臭素原子を表わすのが好ましい。

【0009】

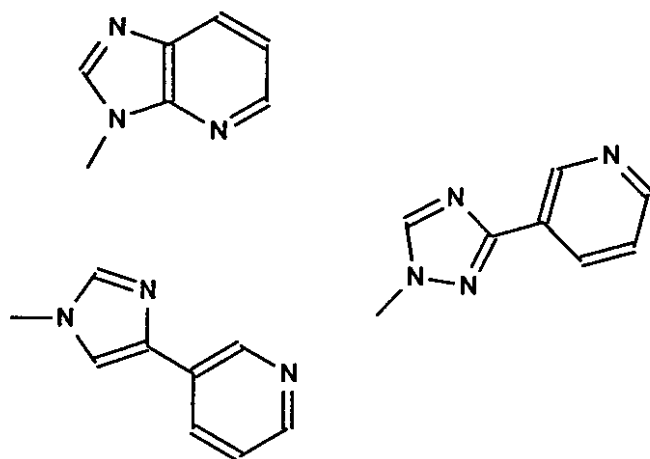
酸付加塩の例としては、酢酸、プロピオン酸、トリフルオル酢酸、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、(特に)ステアリン酸、エチルコハク酸又はラウリルスルホン酸と共に形成された塩を挙げることができる。

30

【0010】

アリール基は、ヘテロ環式アリール基が好ましい。好ましいケトリドの例としては、Arが次式：

【化9】



40

の基を表わす化合物を挙げることができる。

50

【 0 0 1 1 】

本発明の好ましい化合物の例としては、名称が次のものである式 (I) の化合物を挙げることができる：

1 1 , 1 2 - ジデオキシ - 3 - デ [(2 , 6 - ジデオキシ - 3 - C - メチル - 3 - O - メチル - L - リボヘキソピラノシル) オキシ] - 6 - O - メチル - 3 - オキソ - 1 2 , 1 1 - [オキシカルボニル - [[2 - [4 - (3 - ピリジル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] エトキシ] メチル] イミノ] エリスロマイシン (化合物 P) (国際出願公開 W O 9 8 / 2 5 9 4 2 号パンフレットの例 2 に記載) ；

1 1 , 1 2 - ジデオキシ - 3 - デ [(2 , 6 - ジデオキシ - 3 - C - メチル - 3 - O - メチル - L - リボヘキソピラノシル) オキシ] - 6 - O - メチル - 3 - オキソ - 1 2 , 1 1 - [オキシカルボニル - [4 - [3 - (3 - ピリジル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル] ブチル] イミノ] エリスロマイシン (化合物 P₁) (ヨーロッパ特許公開第 6 8 0 9 6 7 号の例 3 5 に記載) ；

1 1 , 1 2 - ジデオキシ - 3 - デ [(2 , 6 - ジデオキシ - 3 - C - メチル - 3 - O - メチル - L - リボヘキソピラノシル) オキシ] - 2 - フルオル - 6 - O - メチル - 3 - オキソ - 1 2 , 1 1 - [オキシカルボニル - [4 - [4 - (3 - ピリジル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] ブチル] イミノ] エリスロマイシン (A 異性体) (化合物 P₂) (ヨーロッパ特許公開第 7 9 9 8 3 3 号の例 3 に記載) ；

1 1 , 1 2 - ジデオキシ - 3 - デ [(2 , 6 - ジデオキシ - 3 - C - メチル - 3 - O - メチル - L - リボヘキソピラノシル) オキシ] - 6 - O - メチル - 3 - オキソ - 1 2 , 1 1 - [オキシカルボニル - [4 - [4 - (3 - ピリジル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] ブチル] イミノ] エリスロマイシン (化合物 P₃) (ヨーロッパ特許公開第 6 8 0 9 6 7 号の例 3 4 に記載) 。

【 0 0 1 2 】

特に有利なケトリドの例としては、ヨーロッパ特許公開第 6 7 6 4 0 9 号、同第 6 8 0 9 6 7 号及び同第 7 9 9 8 3 3 号中の化合物を挙げることができる。

【 0 0 1 3 】

後記の実験の部において得られた結果によって示されるように、ケトリドは血小板凝集防止及び抗血栓症活性を示す。

かくして、本発明は、アテローム性動脈硬化症の結果として生じた脳血管障害、心筋梗塞及び不安定狭心症のような動脈性合併症を予防するための製薬組成物に関する。

【 0 0 1 4 】

クラミジア・ニューモニア (クラミジア肺炎桿菌、Chlamydia pneumoniae) 感染因子は人間のアテローム性動脈硬化症の進行において役割を果たすように思われる。

ケトリドはクラミジア・ニューモニアに対して活性がある。

【 0 0 1 5 】

結果として、それらのクラミジア・ニューモニアに対する感染防止特性と血小板凝集防止活性との組合せは、アテローム性動脈硬化症の進行及び血栓合併症を防ぐためにそれらを用いることを可能にする。

【 0 0 1 6 】

本発明はまた、前記のケトリドを含有する、アテローム性動脈硬化症と結びついた動脈血栓合併症を予防するための製薬組成物にも関する。

【 0 0 1 7 】

これらの組成物は、経口で、直腸経路で、非経口で、又は皮膚及び粘膜上への局部的適用による局所経路で投与することができるが、経口投与が好ましい。

【 0 0 1 8 】

これらの組成物は固体又は液体であることができ、ヒトの医薬に通常用いられる製薬上の形、例えば単純錠剤、糖衣錠剤、ゼラチンカプセル、顆粒、座薬、注射用製剤、軟膏、クリーム又はジェルの形にすることができる。これらは、通常の方法によって調製される。活性成分は、これら製薬組成物に通常用いられる賦形剤、例えばタルク、アラビアゴム、

10

20

30

40

50

ラクトース、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、カカオ脂、水性若しくは非水性ビヒクル、動物性若しくは植物性の脂肪物質、パラフィン誘導体、グリコール類、各種の湿潤剤、分散剤又は乳化剤、及び保存剤と共に配合することができる。

【0019】

これらの組成物はまた、使用時に好適な媒体（例えば非加熱滅菌水）中に溶解させるための粉末の形にすることもできる。

【0020】

投与薬量は、処置される病気、対象とする患者、投与経路及び用いられる物質に応じて変えることができ、例えば化合物 P、 P_1 、 P_2 又は P_3 について成人に対して経口投与する場合には1日当たり50～600mgの範囲であることができる。

10

【0021】

薬理学的研究

生体外（インビトロ）血小板凝集

原理

血小板凝集は、ボーン（Born）が見出した比濁分析（G. V. R. ボーン、アデノシン二リン酸塩による血液血小板の凝集及びその逆転、「Nature」誌、1962、194、927）により、血小板に富んだ血漿（PRP）に凝集剤を添加し、この血漿を通した光の透過を検出することによって測定される。血小板が凝集すれば血漿は透明になり、光の透過が大きくなる。

【0022】

20

血小板に富んだ血漿の調製

クエン酸ナトリウムを含有させた管中にウサギから心臓穿刺によって血液を取り出す（ウサギ1羽当たりに管3本）。血小板に富んだ血漿（PRP）を得るために、管を160Gにおいて10分間遠心分離にかける。上澄み（PRP）を採集し、ペレット（底部残留物、curot）を2000Gにおいて15分間再び遠心分離にかけて、血小板に乏しい血漿（PPP）を得る。PPPで希釈することによってPRPを血小板300000個/mm³±10%の濃度に調節する。Coulter ZMカウンターを用いてカウントを実施する。

【0023】

凝集

PRP 320マイクロリットルを含有させた管を予備インキュベーション孔中で+37

30

において30分間インキュベートする。
完全凝集に相当する100%の光透過についてはPPPを用い且つ凝集なしに相当する0%の光透過については同じウサギから得られたPRPを用いて、血小板凝集計を校正する。

【0024】

試験物質Pを40マイクロリットルの容量で添加する。2分間インキュベートした後に、凝集剤（10μMのADP、0.2mMのアラキドン酸ナトリウム又は20%g/ミリリットルのコラーゲン）を40マイクロリットルの容量で添加する。即座に凝集が始まり、プリンター上で見る事ができる。

【0025】

40

得られたプロット上で、凝集剤を添加する前のベースラインからの凝集曲線の高さ（cm）を測定し、次いで式10mV = 2.5cmを用いてmV数（=1/OD）に変換する。

【0026】

得られた結果は次の通りである。

【表1】

生体外血小板凝集に対する化合物Pの効果
アスピリンとの比較

アラキドン酸によって誘発される凝集の抑止率 ⁺ (%)		
濃度	化合物P [*]	アスピリン ^{**}
10 ⁻⁷ M	7	—
10 ⁻⁶ M	42	8
10 ⁻⁵ M	73	13
5 × 10 ⁻⁵ M	—	85
10 ⁻⁴ M	90	100

10

20

+ ウサギ血小板を様々な濃度の化合物の存在下に置き、次いでアラキドン酸を0.2 mMの濃度で添加する。

* n = 2 ウサギ

** n = 4 ウサギ (5 × 10⁻⁵ Mの濃度についてはn = 2)

【0027】

前記の好ましい化合物P₁、P₂及びP₃もまたこの生体外血小板凝集試験について良好な活性を示す。

フロントページの続き

審査官 植原 克典

(56)参考文献 特開平 0 8 - 0 5 3 4 8 9 (J P , A)

特開平 0 9 - 1 7 6 1 8 2 (J P , A)

国際公開第 9 8 / 0 2 5 9 4 2 (WO , A 1)

The Journal of Infectious Diseases , 1 9 9 7 年 7 月 3 日 , 176(1) , pp.292-295

Ann. Intern. Med. , 1 9 9 6 年 , vol.125 , pp.979-982

THROMBOSIS RESEARCH , 1 9 7 7 年 , vol.11 , pp.237-251

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/7048

A61P 7/02

A61P 9/00

C07H 17/08

CA/BIOSIS/REGISTRY(STN)