

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5244598号  
(P5244598)

(45) 発行日 平成25年7月24日 (2013. 7. 24)

(24) 登録日 平成25年4月12日 (2013. 4. 12)

(51) Int. Cl. F I  
**A 6 1 K 31/145 (2006. 01)** A 6 1 K 31/145  
**A 6 1 P 37/00 (2006. 01)** A 6 1 P 37/00  
**A 6 1 P 25/00 (2006. 01)** A 6 1 P 25/00

請求項の数 2 (全 14 頁)

|               |                               |           |                     |
|---------------|-------------------------------|-----------|---------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2008-529636 (P2008-529636)  | (73) 特許権者 | 504389991           |
| (86) (22) 出願日 | 平成18年9月7日 (2006. 9. 7)        |           | ノバルティス アーゲー         |
| (65) 公表番号     | 特表2009-507810 (P2009-507810A) |           | スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ |
| (43) 公表日      | 平成21年2月26日 (2009. 2. 26)      |           | 35                  |
| (86) 国際出願番号   | PCT/EP2006/066150             | (74) 代理人  | 100081422           |
| (87) 国際公開番号   | W02007/028821                 |           | 弁理士 田中 光雄           |
| (87) 国際公開日    | 平成19年3月15日 (2007. 3. 15)      | (74) 代理人  | 100101454           |
| 審査請求日         | 平成21年9月3日 (2009. 9. 3)        |           | 弁理士 山田 卓二           |
| (31) 優先権主張番号  | 60/715, 990                   | (74) 代理人  | 100067035           |
| (32) 優先日      | 平成17年9月9日 (2005. 9. 9)        |           | 弁理士 岩崎 光隆           |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                       | (74) 代理人  | 100062144           |
|               |                               |           | 弁理士 青山 稔            |
|               |                               | (72) 発明者  | ライナー・アルベルト          |
|               |                               |           | スイス、ツェーハー 4052バーゼル、 |
|               |                               |           | ヴァルテンベルクシュトラッセ21番   |
|               |                               |           | 最終頁に続く              |

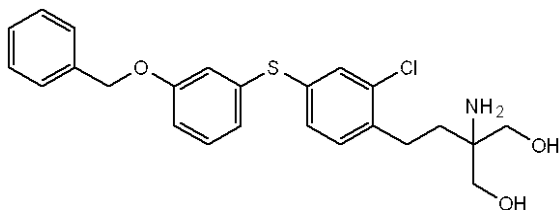
(54) 【発明の名称】 自己免疫性疾患の処置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

唯一の活性成分として、式

【化 1】



10

で示される化合物 A またはそれらの薬学的に許容される塩を含む、多発性硬化症の処置のため；脱髄疾患の症状の緩和または進行の遅延のため；確立した多発性硬化症を有する対象における、身体障害の進行の遅延または臨床的再発の割合の低減のため；多発性硬化症と疑われるか、またはそれと確定している対象における、脳障害の発症の低減または中枢神経系脱髄形成の進行の遅延のため；または、続発性脱髄事象を予防または遅延するための医薬組成物。

【請求項 2】

多発性硬化症の処置のための、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

20

## 【技術分野】

【0001】

## 技術分野

本発明は、一般に、アミノアルコールおよびそれらの誘導体、さらに具体的には、特定の自己免疫性疾患、例えば、多発性硬化症、末梢神経炎、視神経炎、筋萎縮性側索硬化症およびブドウ膜炎を処置するためのそれらの使用に関する。

## 【背景技術】

【0002】

## 背景技術

多発性硬化症は未知の病態生理学的原因を有する中枢神経系（CNS）の慢性炎症性疾患である。臨床症状は免疫担当細胞による中枢神経系への浸潤と関連する。神経抗原、例えば、ミエリン塩基性タンパク質に向けられている特異的T細胞集団は、末梢において証明されている。これは本疾患の発症における自己免疫応答の関与を示す。このT細胞介在自己免疫性疾患に対する特定の処置は存在しないが、患者は炎症進行の程度を限定するため、アザチオプリンおよびコルチコステロイドを含む免疫抑制療法を受ける。しかしながら、多発性硬化症の免疫抑制療法は一部に効果があるだけで、ほとんどの場合、抗炎症および免疫抑制療法にもかかわらず、疾患進行の遅延を提供するだけである。

【0003】

したがって、多発性硬化症および中枢または末梢神経組織へのT細胞介在損傷を含む疾患を含む他の関連疾患、例えば、末梢神経炎、視神経炎および筋萎縮性側索硬化症の処置において有用である他の治療に対する要求がある。

## 【発明の開示】

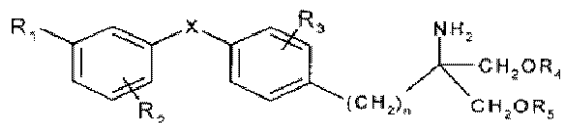
【0004】

今回、例えば、下記のアミノアルコールが多発性硬化症、末梢神経炎、視神経炎、筋萎縮性側索硬化症（ルー・ゲーリック病）またはブドウ膜炎のような自己免疫性疾患の処置において有利な効果を有することを見いだした。

【0005】

本発明にしたがって使用できるアミノアルコールは、式 I

【化1】



〔式中、XはO、S、SOまたはSO<sub>2</sub>であり；

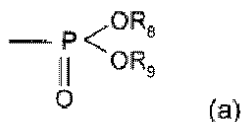
R<sub>1</sub>はハロゲン、トリハロメチル、OH、C<sub>1</sub> - 7 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、シクロヘキシルメチルオキシ、ピリジルメトキシ、シナミルオキシ、ナフチルメトキシ、フェノキシメチル、CH<sub>2</sub> - OH、CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - OH、C<sub>1</sub> - 4 アルキルチオ、C<sub>1</sub> - 4 アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub> - 4 アルキルスルホニル、ベンジルチオ、アセチル、ニトロもしくはシアノ、またはフェニル、フェニルC<sub>1</sub> - 4 アルキルもしくはフェニル - C<sub>1</sub> - 4 アルコキシであり、これらフェニル基はそれぞれ所望によりハロゲン、CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub> - 4 アルキルまたはC<sub>1</sub> - 4 アルコキシにより置換されており；

R<sub>2</sub>はH、ハロゲン、トリハロメチル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、C<sub>1</sub> - 7 アルキル、フェネチルまたはベンジルオキシであり；

R<sub>3</sub>はH、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、OH、C<sub>1</sub> - 7 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、ベンジルオキシ、フェニルまたはC<sub>1</sub> - 4 アルコキシメチルであり；

R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、それぞれ独立して、Hまたは式 (a)

## 【化 2】



{式中、 $R_8$  および  $R_9$  は、それぞれ独立して、Hまたは所望によりハロゲンにより置換されている  $C_{1-4}$  アルキルである} の残基であり；そして  $n$  は 1 から 4 の整数である]

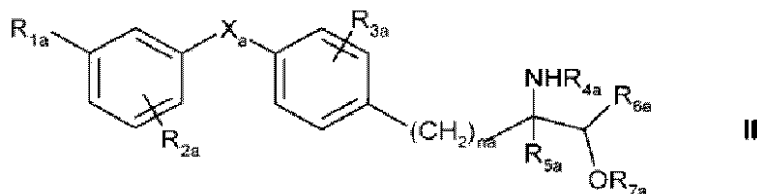
で示される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、

10

## 【0006】

または、式 I I

## 【化 3】



[式中、

20

$R_{1a}$  はハロゲン、トリハロメチル、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  アルキルチオ、 $C_{1-4}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル、アラキル、所望により置換されているフェノキシまたはアラキルオキシであり；

$R_{2a}$  はH、ハロゲン、トリハロメチル、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、アラキルまたはアラキルオキシであり；

$R_{3a}$  はH、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  アルキルチオまたはベンジルオキシであり；

$R_{4a}$  はH、 $C_{1-4}$  アルキル、フェニル、所望により置換されているベンジルもしくはベンゾイル、または低級脂肪族  $C_{1-5}$  アシルであり；

$R_{5a}$  はH、モノハロメチル、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシメチル、 $C_{1-4}$  アルキルチオメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、フェニル、アラキル、 $C_{2-4}$  アルケニルまたは一アルキニルであり；

30

$R_{6a}$  はHまたは  $C_{1-4}$  アルキルであり；

$R_{7a}$  はH、 $C_{1-4}$  アルキルまたは上記定義のとおり式 (a) の残基であり、

$X_a$  はO、S、SOまたは  $SO_2$  であり；そして

$n_a$  は 1 から 4 の整数である]

で示される化合物もしくはその薬学的に許容される塩である。

## 【0007】

式 (I) および (II) の化合物において、“ハロゲン”なる用語はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。“トリハロメチル基”なる用語はトリフルオロメチルおよびトリクロロメチルを包含する。“ $C_{1-7}$  アルキル”は直鎖または分岐鎖アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシルまたはヘプチルを包含する。“置換または非置換フェノキシ基”なるフレーズはそのベンゼン環の何らかの位置に、ハロゲン原子、例えば、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素、トリフルオロメチル、 $C_{1-4}$  アルキルまたは  $C_{1-4}$  アルコキシを有するものを包含する。“アラキルオキシ基”または“アラキルオキシオキシ基”における“アラキルオキシ基”なる用語はベンジル、ジフェニルメチル、フェネチルおよびフェニルプロピルを包含する。“ $C_{1-4}$  アルコキシ”、“ $C_{1-4}$  アルキルチオ”、“ $C_{1-4}$  アルキルスルフィニル”または“ $C_{1-4}$  アルキルスルホニル”に存在するすべてのアルキル部分は直鎖または分岐鎖  $C_{1-4}$  アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピ

40

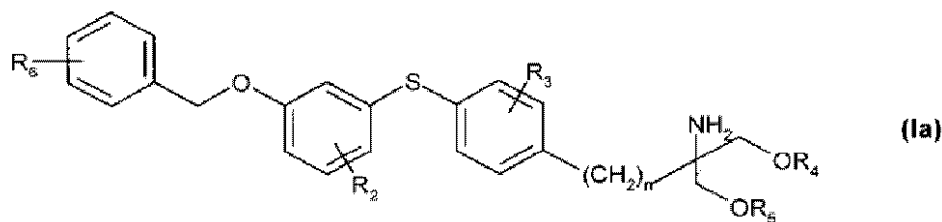
50

ルまたはブチルを包含する。“置換または非置換アラルキルオキシ基”なるフレーズはベンゼン環の何らかの位置に、ハロゲン原子、例えば、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素、トリフルオロメチル、1-4個の炭素原子を有する低級アルキル、または1-4個の炭素原子を有する低級アルコキシを有するものを包含する。

【0008】

好ましい式 I の化合物は、式 I a

【化 4】



10

〔式中、

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $n$  は上記定義のとおりであり；そして

$R_6$  は水素、ハロゲン、 $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシまたはトリフルオロメチルである〕

で示される化合物である。

【0009】

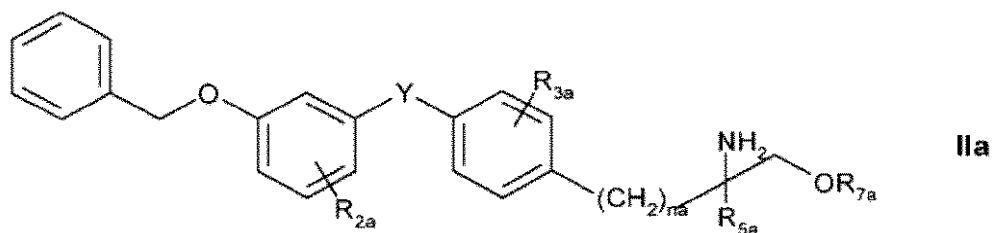
20

さらに好ましい式 (I a) の化合物は、 $R_3$  が塩素であるもの、例えば、2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル] エチル-プロパン-1, 3-ジオールおよびその対応するリン酸誘導体、リン酸モノ-2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル] エチル-プロピル] エステルである。リン酸モノ-2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル] エチル-プロピル] エステルは WO 2005/021503 に記載の製造法により鏡像異性的に純粋に製造できる。

【0010】

好ましい式 II の化合物は式 (II a)

【化 5】



30

〔式中、

$Y$  は  $O$  または  $S$  であり；そして

$R_{2a}$ 、 $R_{3a}$ 、 $R_{5a}$ 、 $R_{7a}$  および  $n_a$  は上記定義のとおりである〕

で示される化合物である。

40

【0011】

好ましい式 (II a) の化合物は、 $R_3$  が塩素であるもの、例えば、2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルブタン-1-オール；対応するリン酸モノ-2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルブチル] エステル；2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチルブタン-1-オール；および対応するリン酸モノ-2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチルブチル] エステルである。

【0012】

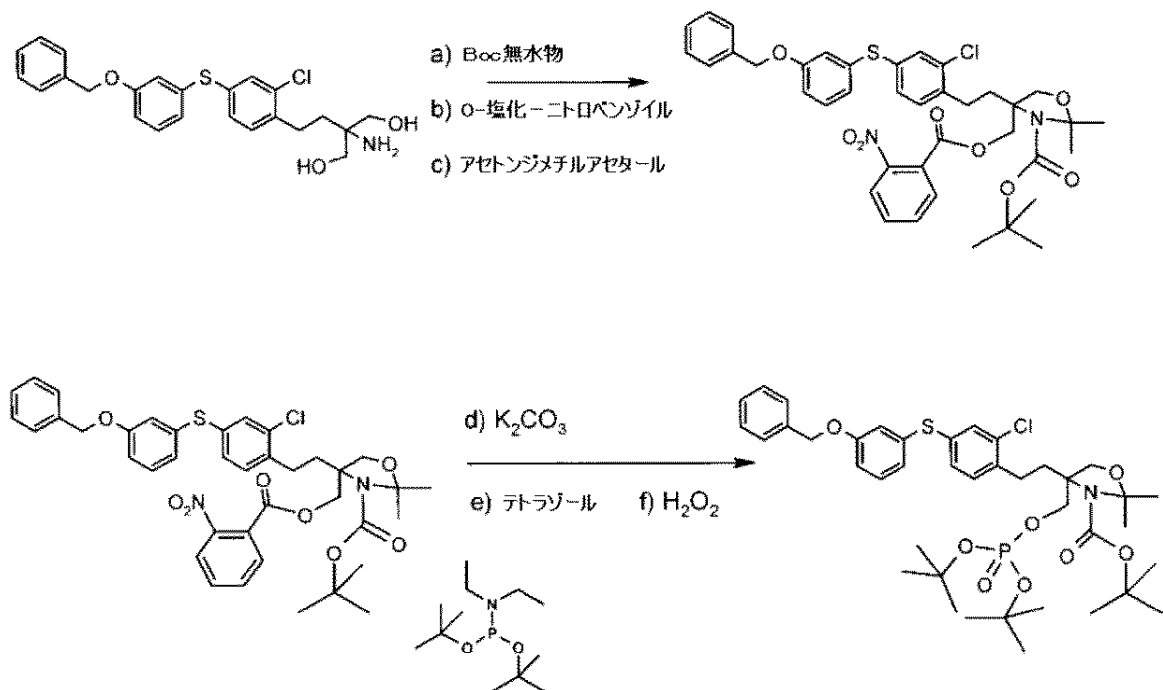
50

式 I および I I の化合物は既知であり、例えば、WO 03/029205、WO 03/029184 および WO 04/026817 各々に記載されており、リン酸化誘導体が、例えば、WO 04/074297 に記載されている（これらの文献の内容を出典明示により本明細書に包含させる）。式 I および I I の化合物は上記引用文献に記載のとおり製造できる。

### 【0013】

式 (I) の化合物のリン酸化誘導体、例えば、リン酸モノ-2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル] エチル-プロピル エステルは、例えば、WO 2005/021503（例えば、11 および 12 頁、参照）に記載のリン酸化化合物を合成するための製造法を利用して製造できる。式 (I) およびそれらのリン酸化誘導体、特に式 (I a) の構造上の光学活性化合物は、例えば、Hinterding et al., Synthesis, Vol. 11, pp.1667-1670 (2003) に記載の製造法を利用して高純度で製造できる。例として、式 (I a) の構造上の光学活性化合物である、リン酸モノ-2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル] エチル-プロピル エステルは、上記 Hinterding et al. (2003) の製造法を利用して下記スキームに記載のとおり製造できる。

### 【化6】



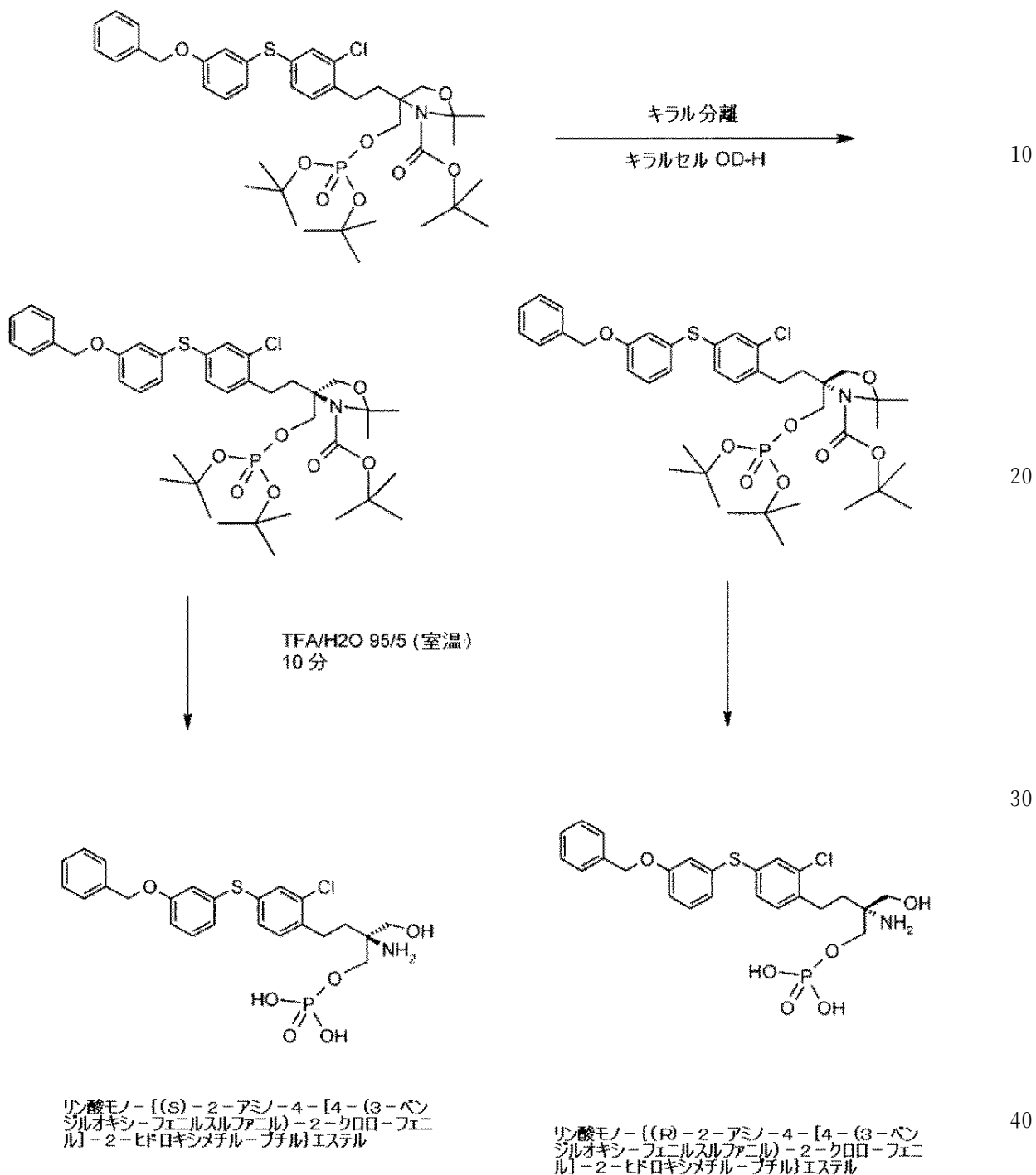
### 【0014】

- ジオキサン／アセトニトリルまたは DMF／水（溶解度に依存して）中の 1 当量の化合物 1 および 1.2 当量の Boc 無水物＋水中の 1.2 当量の 1M の NaOH（RT、一晚）。
- CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の 1 当量の工程 a)、1.5 当量の塩化 2-ニトロベンゾイルおよび 1.6 当量のピリジン（RT、一晚）。
- トルエン中の 1 当量の工程 b)、3 当量のアセトンジメチルアセタールおよび 0.1 当量の p-TsOH・H<sub>2</sub>O（95℃、3 時間）。
- MeOH／THF（1／1）中の 1 当量の工程 c) および 0.075 当量の K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（粉末）（RT、4 時間）。
- 乾燥 THF 中の 1 当量の工程 a)、6 当量のテトラゾール（トルエンまたは CH<sub>3</sub>CN 中で 0.45M から再結晶された）および 2 当量のジー t-ブチルジエチルホスホアミダイト（RT、3 時間）。
- 工程 e) の反応混合物へ直接、5 当量の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>（30%）（0℃、1 時間）。

## 【0015】

単離：反応混合物をチオ硫酸ナトリウム（水中で飽和）でクエンチし、酢酸エチルで抽出する（3×）。

## 【化7】



## 【0016】

式 I I および I I a の化合物、例えば、2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルブタン-1-オールおよび2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチルブタン-1-オールは、例えば、EP 1 548 003 A1 に記載のとおり製造できる。高光学純度のこのような式 I I および I I a の化合物の製造は、例えば、上記 Hinterding et al. (2003)；および Hinterding et al., Tetra Lett, Vol. 43, No. 45,

10

20

30

40

50

pp. 8095-8097 (2002)に記載の製造法により製造できる。構造式 I I および I I a の化合物の光学活性リン酸誘導体、例えば、リン酸モノ-2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルブチル] エステルおよびリン酸モノ-2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチルブチル] エステルは上記Hinterding et al. (2003)に記載のとおり高純度で製造できる。

#### 【0017】

式 I および I I の化合物は遊離または塩形で、または水和物として存在し得る。式 I および I I の化合物の薬学的に許容される塩の例は、無機酸、例えば、塩酸および臭化水素との塩、有機酸、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸との塩を含む。

10

#### 【0018】

式 I および I I の化合物が分子中に1つまたはそれ以上の不斉中心を有するとき、このような化合物は、様々な光学異性体、ならびにラセミ体、ジアステレオ異性体およびそれらの混合物を含むと理解すべきである。

本発明の特定の発見にしたがって、下記のことが提供される

#### 【0019】

1. 1 末梢神経炎、視神経炎、筋萎縮性側索硬化症およびブドウ膜炎からなる群から選択される自己免疫性疾患の処置を必要とする対象における、このような処置をするための方法であって、対象に有効量の式 I または I I の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

20

#### 【0020】

1. 2 多発性硬化症の処置を必要とする対象における、このような処置をするための方法であって、対象に有効量の  $R_4$  および  $R_5$  が H である式 I の化合物か、または  $R_{7a}$  が H または  $C_{1-4}$  アルキルである式 I I の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

#### 【0021】

1. 3 脱髄疾患、例えば、多発性硬化症またはギラン・バレー症候群の症状の緩和または進行の遅延を必要とする対象における、このような処置をするための方法であって、対象に有効量の  $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれ H である式 I の化合物か、または  $R_{7a}$  が H または  $C_{1-4}$  アルキルである式 I I の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

30

#### 【0022】

1. 4 確立した多発性硬化症を有している対象における、身体障害の進行を遅延するまたは臨床的再発の割合を減少させるための方法であって、対象に有効量の  $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれ H である式 I の化合物か、または  $R_{7a}$  が H または  $C_{1-4}$  アルキルである式 I I の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

#### 【0023】

1. 5 多発性硬化症と確定しているか、または疑わしい対象における、脳障害の発症または中枢神経系脱髄形成の進行を減少させるための方法であって、対象に有効量の  $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれ H である式 I の化合物か、または  $R_{7a}$  が H または  $C_{1-4}$  アルキルである式 I I の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

40

#### 【0024】

1. 6 例えば、続発性脱髄事象、例えば、多発性硬化症における続発性発作の予防または遅延を必要とする対象における、このような処置をするための方法であって、対象に有効量の  $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれ H である式 I の化合物か、または  $R_{7a}$  が H または  $C_{1-4}$  アルキルである式 I I の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

#### 【0025】

1. 7 視神経炎の処置を必要とする対象における、このような処置をするための方法で

50

あって、対象に有効量の  $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれ H である式 I の化合物か、または  $R_{7a}$  が H または  $C_{1-4}$  アルキルである式 I I の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

視神経炎は臨床的に明確な多発性硬化症の高い危険性と関連する最初の症状であり得る。

#### 【0026】

2. 1 上記 1. 1 の方法において使用するための、式 I または I I の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

#### 【0027】

2. 2 上記 1. 2 から 1. 7 のいずれかの方法において使用するための、 $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれ H である式 I の化合物か、または  $R_{7a}$  が H または  $C_{1-4}$  アルキルである式 I I の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

10

#### 【0028】

3. 1 上記 1. 1 の方法において使用するための医薬組成物であって、式 I または I I の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を 1 つまたはそれ以上のそれらの薬学的に許容される希釈剤または担体と一緒に含む、医薬組成物。

#### 【0029】

3. 2 上記 1. 2 から 1. 7 のいずれかの方法において使用するための医薬組成物であって、 $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれ H である式 I の化合物か、または  $R_{7a}$  が H または  $C_{1-4}$  アルキルである式 I I の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を 1 つまたはそれ以上のそれらの薬学的に許容される希釈剤または担体と一緒に含む、医薬組成物。

20

#### 【0030】

4. 1 上記 1. 1 の方法において使用するための薬剤の製造における、式 I または I I の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩の使用。

#### 【0031】

4. 2 上記 1. 2 から 1. 7 のいずれかの方法において使用するための薬剤の製造における、 $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれ H である式 I の化合物か、または  $R_{7a}$  が H または  $C_{1-4}$  アルキルである式 I I の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩の使用。

#### 【0032】

“有効量”なる用語は、患者に投与するとき、多発性硬化症、末梢神経炎、視神経炎、筋萎縮性側索硬化症（ルー・ゲーリック病）およびブドウ膜炎のような自己免疫性疾患を処置するために有効である、式 I または I I の化合物の量を意味する。自己免疫性疾患の処置に関して、これは疾患の症状の減少、および自己免疫性疾患の処置を示す当業者に既知の他の指標を含む。

30

#### 【0033】

特に上記の疾患、障害または状態の処置における式 I および I I の化合物の有用性は、例えば、下記方法にしたがって動物試験法ならびに臨床試験法で証明し得る。多発性硬化症に対する最も広く使用されている動物モデルは、ヒト疾患と共通の組織病理的および臨床的特性に基づいている実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）である。

#### 【実施例】

40

#### 【0034】

##### 方法

動物モデル：急性実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）の単相モデルおよび慢性再発型は多発性硬化症に対する有益な動物モデルと考えられている。感受性動物において完全フロインドアジュバントに乳化した CNS 組織または MBP の尾の付け根への単回投与により、EAE を誘発できる。単相急性麻痺症が感受性ラット系統、例えば、Lewis、Wistar ラットで、感作後、約 8-11 日で現れる。症候性のラットはその後 7 日以内に回復するが、他の種において該攻撃は通常、致命的である。慢性再発型疾患モデルのラットは急性疾患状態後、1/3 が再発する。これらの再発は通常、非常に軽度から重度であり、急性発作後 20-100 日以内に観察される。

50

## 【0035】

## 1. 急性EAEモデル

雌Lewisラットを後足にモルモット脊髄および完全フロインドアジュバント [Difco H37 RA] (3.5gのモルモット脊髄+3.5mLの0.9%のNaCl+105mgのM.結核菌 [Difco H37 RA]+7mLのCFA (Difco H37 RA) の0.1mLの混合物を皮内注射することにより免疫化する。グループあたり5-10匹のラットを使用し、身体症状を0-3の段階で毎日判断する。疾患になった動物の数ならびに疾患の発症の時期を記録する。試験化合物、例えば、式IまたはIIの化合物、例えば、[化合物A: 2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]エチルプロパン-1, 3-ジオール; 化合物B: (R)-2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルブタン-1-オール; および化合物C: (R)-2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチルブタン-1-オール)を経口強制投与により0-13日、毎日投与する。処置した群と処置していない群の統計的な有意差をANOVA (分散分析)、次にダンの多重比較を使用して毎日分析する。薬剤処置を行わないとき、疾患の症状 (尾および両後足の麻痺) は通常8-11日以内に発症する。

10

## 【0036】

臨床グレード:

1 = 尾の緊張の喪失

2 = 片方または両方の後足の衰弱、または中程度の運動失調

3 = 重度の運動失調または尿失禁を伴う麻痺

下記表1に示すとおり、化合物A、BおよびCを0.1から10mg/kg/日の用量でこのモデルに投与するとき、疾患の症状の予防をもたらす。

表1

【表1】

| 化合物  | 用量mg/kg<br>p. o. | EAEを有している動物の数/全ての数 |          |     | 最初の症状の日 |
|------|------------------|--------------------|----------|-----|---------|
|      |                  | 12日                | 対照の平均スコア | 14日 |         |
| 対照   | —                | 5/5                | 重症度=2.8  |     | 9       |
| 化合物A | 0.1              | 0/5                |          | 3/4 | 9       |
|      | 0.3              | 0/5                |          | 1/5 | 14      |
|      | 1                | 0/5                |          | 0/5 | >14     |
| 対照   | —                | 5/5                | 重症度=3    |     | 10      |
| 化合物B | 1                | 0/5                |          | 0/5 | >14     |
| 化合物C | 1                | 0/5                |          | 0/5 | >14     |

20

30

40

重症度=臨床グレード0-3

図1に示すとおり、化合物Aを経口的に0.1から10mg/kg/日の用量でこのモデルに投与するとき、疾患の症状の予防をもたらす。

図1は急性EAEモデルの疾患症状の予防における化合物Aの用量応答効果を示す。

## 【0037】

## 2. 慢性-再発型EAEモデル

慢性-再発型EAEは、Lewisラットの後足に完全フロインドアジュバント中のモルモット脊髄の乳液を注入することにより誘発される。グループあたり6-10匹を使用し、身体症状を0-3の段階で毎日判断する。疾患になった動物の数ならびに疾患の発症

50

の時期を記録する。試験化合物、例えば、式 I または I I の化合物、例えば、上記定義の化合物 A での処置を 16 日目（最初の疾患状態後）に開始し、31 日目まで続ける。処置した群と処置していない群の統計的な有意差を ANOVA（分散分析）、次にダンの多重比較を使用して毎日分析する。薬剤処置を行わないとき、感作したラットの 80-100% が免疫化後最初の 40 日間に臨床的再発を示す。

#### 【0038】

臨床グレード：

1 = 尾の緊張の喪失

2 = 片方または両方の後足の衰弱、または中程度の運動失調

3 = 重度の運動失調または尿失禁を伴う麻痺

表 2 に示すとおり、化合物 A は 0.3 mg/kg/日の用量で慢性再発型 EAE モデルに経口的に投与するとき、臨床的再発を予防する。図 2 は慢性再発型 EAE モデルにおける疾患症状の予防に対する化合物 A の効果を示す。

化合物 A で得られた同様の結果が化合物 B および C に対して観察されることが予想される。

#### 【0039】

##### 3. 慢性 EAE モデル

DA ラットの EAE への誘発は、Lorentzen et al, 1995, J. Neuroimmunol.; 63(2):193-205 および Adelmann et al, 1995, J. Neuroimmunol.; 63(1):17-27 により記載のとおり誘発させる。手短に言えば、ラットを 0.02 µg/ml の精製組み換えラット MOG タンパク質を補った DA ラット脳ならびに DA ラットおよびウシ脊髄のホモジェネートの混合物で免疫化する。該混合物をホモジェネートし、次に 4 mg/ml の M. 結核菌 H37RA (CFA) を含む完全フロインドアジュバントと 1:1 で混合する。次に得られた混合物を Polytro n PT3100 ホモジェナイザー (Kinematica, Lucerne, Switzerland) を使用してホモジェネートする。次にラットを尾の後根に 200 µl の抗原/CFA を単回投与で皮下注射する。得られた慢性疾患を進行性麻痺の数値化段階を使用して評価する：0、麻痺なし；1、尾の緊張の喪失；2、後足の衰弱または運動失調；3、尿失禁を伴うまたは伴わない後足麻痺；4、後足および前足の麻痺；5、瀕死または死。臨床スコアは毎日評価するが、体重は 1 日おきに測定する。処置前の臨床疾患のピークで、臨床疾患スコアを比較できるように動物群を再配置する。動物の処置を免疫化後 12 日目の臨床疾患のピークで開始し、33 日目（全部で 22 日間）まで毎日続ける。試験化合物またはビヒクル（対照群に対して）を毎日経口投与する。

#### 【0040】

このアッセイにおいて、0.3、0.1 または 0.03 mg/kg/d の用量で経口投与される化合物 A は効果的に慢性 EAE を阻害する。統計学的分析は、ビヒクル群と比較して、それぞれの用量の化合物 A で臨床疾患の有意な減少を証明する。

#### 【0041】

##### 臨床試験

適当な臨床試験は前記脱髄疾患、多発性硬化症、末梢神経炎、視神経炎、筋萎縮性側索硬化症およびブドウ膜炎を有している患者における、例えば、オープンラベル、用量漸増または無作為、二重盲検試験である。これらの自己免疫性疾患における有効な効果が、それ自体、当業者に既知であるこれらの試験の結果を介して直接、測定できる。このような試験はまた活性成分として式 I または I I の化合物を使用する単剤療法とこのような化合物と第 2 の薬剤を有する組合せの効果の比較に適している。

#### 【0042】

例えば、再発寛解型多発性硬化症を有する 50 人の患者は試験化合物、例えば、式 I または I I の化合物、好ましくは R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> がそれぞれ H である式 I の化合物か、または R<sub>7a</sub> が H または C<sub>1-4</sub> アルキルである式 I I の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を、0.5 から 50 mg p.o の 1 日用量で受ける。患者の一般臨床状態を毎週、身体検査および臨床検査により調査する。疾患状態および疾患の進行の変化を 2 ヶ月

ごとに放射線検査（MRI）および身体検査により評価する。最初に、患者は2から6ヶ月、処置を受ける。その後、患者は患者の疾患が進行せず、該薬剤に十分に耐えられる限り処置を受け続ける。

#### 【0043】

評価のための主な変化：安全性（有害事象）、標準血清生化学および血液学、磁気共鳴映像法（MRI）。

#### 【0044】

再発寛解型多発性硬化症を有する患者の代わりに、脱髄と一致し、そして例えば、眼科または神経学的検査により確認された視神経（片眼性視神経炎）、脊髄（例えば、不完全な横断性脊髄炎）または脳幹もしくは小脳（脳幹または小脳症候群）が関連する、最初に単離され、明確な神経事象を有する患者は、式IまたはIIの化合物、好ましくは $R_4$ および $R_5$ がそれぞれHである式Iの化合物か、または $R_{7a}$ がHまたは $C_{1-4}$ アルキルである式IIの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩で臨床治療を受ける。

#### 【0045】

本発明の方法の実施において必要な投与量は、例えば、使用される化合物、宿主、投与経路および処置される状態の重症度に依存して変化する。好ましい一日用量は、約0.1から100mgの単回投与または分割投与である。患者に対する適当な一日用量は、例えば、約0.1から50mg p.oである。化合物は任意の慣用の経路で、特に、経腸的に、例えば経口で、例えば錠剤、カプセル、飲料溶液の形で、点鼻、肺に（吸入により）または非経腸的に、例えば、注射用溶液または懸濁液の形で投与し得る。経口投与に適当な単位投与量形は、約0.1から30mg、通常、0.25から30mg、例えば、約0.1-5mgの活性成分と一緒に1つ以上のそれらの薬学的に許容される希釈剤または担体を含む。

#### 【0046】

式IまたはIIの化合物は、任意の慣用の経路で、特に、経腸的に、例えば経口で、例えば錠剤またはカプセルの形で、または非経腸的に、例えば、注射用溶液または懸濁液の形で、局所的に、例えばローション、ゲル、軟膏またはクリームで、または点鼻または坐薬の形で投与し得る。式IまたはIIの化合物のリン酸誘導体は好ましくは非経腸的に投与する。遊離形または薬学的に許容される塩形のこのような化合物を、少なくとも一つの薬学的に許容される担体または希釈剤と共に含む医薬組成物は、薬学的に許容される担体または希釈剤との混合による慣用法で製造し得る。

#### 【0047】

式IまたはIIの化合物は、遊離形または例えば上に示すような薬学的に許容される塩形で投与し得る。このような塩は慣用法で製造し得、遊離化合物と同じ程度の活性を示し得る。

#### 【0048】

式IまたはIIの化合物は、唯一の活性成分として、例えば、アジュバントとして他の薬剤、例えば、免疫抑制または免疫調節剤と、または、上記自己免疫性疾患の処置のための他の抗炎症剤と組み合わせて投与し得る。例えば、該化合物は例えば、皮下、筋肉内または経口経路により投与されるインターフェロン、例えば、ペグ化または非ペグ化 $\alpha$ -インターフェロン、 $\beta$ -インターフェロンまたは $\gamma$ -インターフェロン；改変ペプチドリガンド、例えば、酢酸形態の、例えば、ガラティラメル；様々なT細胞表面マーカーに対するモノクローナル抗体、例えば、ナタリズマブ（ANTEGREEN（登録商標））またはアレムツズマブ；免疫抑制性特性を有するアスコマイシン、例えば、ABT-281、ASM981など；ステロイド、例えば、メチルプレドニゾロン、プレドニゾンまたはデキサメタゾン；コルチコステロイド；シクロホスファミド；アザチオプリン；メトトレキサート；ミトキサントロン；レフルノミド；ミゾルピン；ミコフェノール酸；ミコフェノール酸モフェチル；15-デオキシスペルグアリンまたはその免疫抑制ホモログ、アナログまたは誘導体；免疫抑制性モノクローナル抗体、例えば、白血球受容体、例えば、MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、CD25、CD28、CD40、CD45

10

20

30

40

50

、CD58、CD80、CD86またはそれらのリガンドに対するモノクローナル抗体；他の免疫調節性化合物、例えばCTLA4またはその変異体の細胞外ドメインの少なくとも一部分、例えば非CTLA4タンパク質配列に結合したCTLA4またはその変異体の細胞外ドメインの少なくとも一部分を有する組み換え結合分子、例えば、CTLA41g、例えば、ATCC 68629と命名されているもの、またはその変異体、例えば、LEA29Y；接着分子阻害剤、例えば、LFA-1アンタゴニスト、ICAM-1または-3アンタゴニスト、VCAM-4アンタゴニストまたはVLA-4アンタゴニスト；カテプシンS阻害剤；mTOR阻害剤、例えば、ラパマイシン、40-O-（2-ヒドロキシエチル）-ラパマイシン、CCI779またはABT578；カルシニューリン阻害剤、例えば、シクロスポリンA、FK506またはISATx247と組み合わせて使用し得る。

10

#### 【0049】

式IまたはIIIの化合物を他の免疫抑制性／免疫調節性または抗炎症治療と組み合わせて投与するとき、併用する免疫抑制剤、免疫調節剤または抗炎症化合物の投与量は、もちろん、用いる併用剤のタイプ、例えば、ステロイドかまたはカルシニューリン阻害剤か、用いる具体的薬剤、処置する状態などに依存して変化する。

#### 【0050】

したがって、さらなる局面において、本発明は下記を提供する：

5. 治療有効非毒性量の式IまたはIIの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、例えば、 $R_4$ および $R_5$ がそれぞれHである式Iの化合物か、または $R_{7a}$ がHまたは $C_{1-4}$ アルキルである式IIの化合物、および少なくとも、例えば、上記のとおり第2の薬剤を、例えば、同時にまたは連続して併用投与することを含む、上記定義のとおり方法。

20

#### 【0051】

6. a) 式IまたはIIの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、例えば、遊離形または薬学的に許容される塩形の、 $R_4$ および $R_5$ がそれぞれHである式Iの化合物か、または $R_{7a}$ がHまたは $C_{1-4}$ アルキルである式IIの化合物である第1の薬剤、およびb) 少なくとも1つの、例えば、上記のとおり第2の薬剤を含む、薬学的組合せ、例えば、キット。kitはその投与のための指示書を含む。

#### 【0052】

本明細書で利用されている限り、“併用投与”または“組み合わせ投与”などなる用語は、選択した治療剤を一人の患者に包括的投与することを意味し、薬剤が同じ投与経路で、または同時に投与する必要性のない処置レジメンを含むことを意図する。

30

#### 【0053】

本明細書で使用する限り、“薬学的組合せ”なる用語は、1つ以上の活性成分の混合または組み合わせに由来する生成物を意味し、活性成分の固定されたまたは固定されていない組み合わせの両方を含む。“固定された組合せ”なる用語は、活性成分、例えば、本発明の化合物と第2の薬剤を、両方、患者に一つの物としてまたは用量として同時に投与することを意味する。“固定されていない組合せ”なる用語は、活性成分、例えば、本発明の化合物と第2の薬剤を、両方、患者に、別々の物として、同時に、一緒に、または制限時間なく連続して投与することを含み、患者の体内で2つの化合物の治療的有效なレベルを提供する。後者はまたカクテル療法、例えば3つまたはそれ以上の成分の投与にも適用する。

40

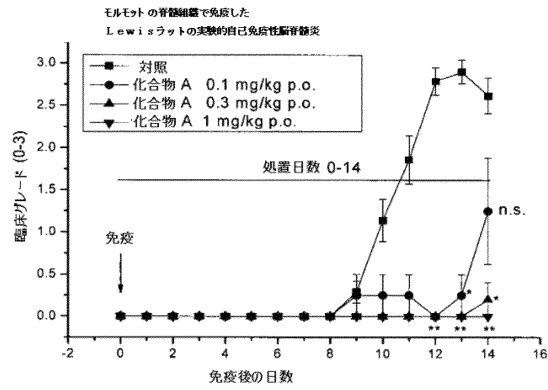
#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0054】

【図1】図1は急性EAEモデルの疾患症状の予防における化合物Aの用量応答効果を示す。

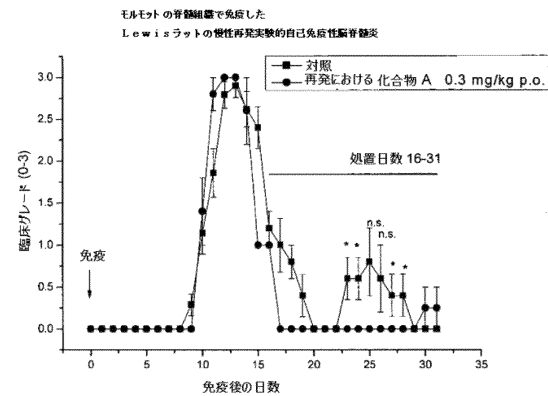
【図2】図2は慢性再発型EAEモデルにおける疾患症状の予防に対する化合物Aの効果を示す。

【図 1】



クラスカル・ワリスノンパラメトリックANOVA、次にダンンの多重比較  
\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ , n.s. 有意差がない

【図 2】



ANOVA、次にドゥンキー・クレーマーの多重比較  
\*  $p < 0.05$ , n.s. 有意差がない

---

フロントページの続き

- (72)発明者 ニジェール・グラハム・クック  
スイス、ツェーハー 4104 オーバーヴィル、ティヘレングラベン 13 番
- (72)発明者 バルバラ・ニュースライン・ヒルデシャイム  
ドイツ連邦共和国デー 79591 アイメルディンゲン、マルクグラーフエンシュトラッセ 15 番
- (72)発明者 スヴェン・ヴァイラー  
ドイツ連邦共和国デー 79539 レラハ、アードラーゲッセン 6 番

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 国際公開第 2004/028521 (WO, A1)  
国際公開第 2004/089341 (WO, A1)  
国際公開第 2004/074297 (WO, A1)  
国際公開第 03/029205 (WO, A1)  
国際公開第 2004/026817 (WO, A1)  
国際公開第 03/029184 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61K 31/00-31/80  
CA/REGISTRY (STN)