

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5885749号
(P5885749)

(45) 発行日 平成28年3月15日(2016.3.15)

(24) 登録日 平成28年2月19日(2016.2.19)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/5575 (2006.01)	A 61 K 31/5575
A 61 P 1/04 (2006.01)	A 61 P 1/04
A 61 P 1/10 (2006.01)	A 61 P 1/10
A 61 P 1/12 (2006.01)	A 61 P 1/12
A 61 P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00 1 2 1

請求項の数 9 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-534433 (P2013-534433)
(86) (22) 出願日	平成23年10月18日(2011.10.18)
(65) 公表番号	特表2013-544795 (P2013-544795A)
(43) 公表日	平成25年12月19日(2013.12.19)
(86) 國際出願番号	PCT/IB2011/054627
(87) 國際公開番号	W02012/052918
(87) 國際公開日	平成24年4月26日(2012.4.26)
審査請求日	平成26年6月26日(2014.6.26)
(31) 優先権主張番号	M12010A001908
(32) 優先日	平成22年10月19日(2010.10.19)
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)

(73) 特許権者	505400004 コスモ・テクノロジーズ・リミテッド アイルランド 1 ダブリン アミアン ストリート 42-43 ザ コナリー ビルディング
(74) 代理人	110001243 特許業務法人 谷・阿部特許事務所
(72) 発明者	アレッサンドロ アッサンドリ スイス 6850 メンドリシオ ヴィア ラヴィッザリ 18 クロス エスエー 内
(72) 発明者	ルイジ モロ イタリア アイ-21050 ヴァレーゼ カイラーテ ヴィア ロッシーニ 12

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】炎症性腸疾患および/または過敏性腸症候群の治療におけるメキシプロスチルの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有効成分としてメキシプロスチルを含む、炎症性腸疾患 (IBD) および/または過敏性腸症候群 (IBS) の治療および/または予防に使用される、胃耐性および制御放出経口組成物。

【請求項 2】

潰瘍性大腸炎の治療および/または予防に使用されることを特徴とする請求項 1 に記載の胃耐性および制御放出経口組成物。

【請求項 3】

クロhn病の治療および/または予防に使用されることを特徴とする請求項 1 に記載の胃耐性および制御放出経口組成物。 10

【請求項 4】

過敏性腸症候群 (IBS) の、便秘 (IBS-C)、下痢 (IBS-D)、またはこれらが交互に生じる (IBS-A) 変形の治療および/または予防に使用されることを特徴とする請求項 1 に記載の胃耐性および制御放出経口組成物。

【請求項 5】

メキシプロスチルが、1日当たり 0.25 から 2.5 mg の割合で投与されることを特徴とする請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の胃耐性および制御放出経口組成物。

【請求項 6】

1 日当たり 1 回または複数回、メキシプロスチル 0.5 から 1.5 mg を含む投薬単位

10

20

で投与されることを特徴とする請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の胃耐性および制御放出経口組成物。

【請求項 7】

- a) 90 未満の融点を有する親油性化合物、および任意選択で、活性成分が少なくとも部分的に組み込まれている両親媒性化合物から構成されるマトリックス；
 - b) 任意選択で、両親媒性マトリックス；
 - c) 親油性マトリックスおよび任意選択の両親媒性マトリックスが分散されている、外部親水性マトリックス；
 - d) 任意選択でその他の賦形剤

をさらに含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の胃耐性および制御放出経口組成物。

【請求項 8】

胃耐性コーティングをさらに含むことを特徴とする請求項7に記載の胃耐性および制御放出経口組成物。

【請求項 9】

炎症性腸疾患（IBD）または過敏性腸症候群（IBS）の治療および／または予防で使用されることを特徴とする、メキシプロスチルと、メサラジンおよびブデソニドから選択された薬物とを含む、胃耐性および制御放出経口組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

[0 0 0 1]

本発明は、炎症性腸疾患（IBD）および過敏性腸症候群（IBS）の治療および/または予防におけるメキシプロスチルの使用と、それらの病態を治療するための方法と、メキシプロスチルおよびその他の薬物の組合せと、メキシプロスチルを合成するための新規な方法にも関する。

【背景技术】

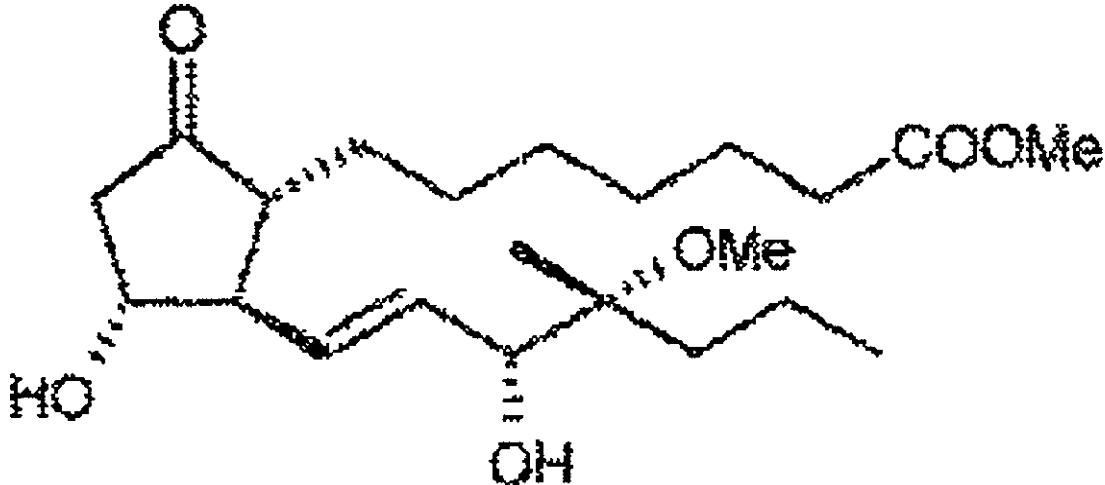
【 0 0 0 2 】

メキシプロスチルは、下式

[0 0 0 3]

【化 1】

15



【 0 0 0 4 】

を有する(8, 11, 15R, 16R)11, 15-ジヒドロキシ-16-メチル-16-メトキシ-9-オキソプロスト-13-エン-1-酸メチルエステルの国際一般名である。

【 0 0 0 5 】

したがってメキシプロスチルは、過剰な胃液分泌を治療しつつ胃粘膜の細胞保護を行うために開発された、PGE1プロスタグランジンの合成誘導体である。

【0006】

消化器系の疾患は様々である。「炎症性腸疾患」またはIBDという表現は、主に潰瘍性大腸炎およびクロhn病を含めた一連の慢性の炎症性腸管病態を示し、これらは、炎症性または感染後の構成要素に加えて胃腸管の筋系またはその筋系を制御する神経の異常な機能に起因するとも考えられる、完全に異なる病気の過敏性腸症候群またはIBSと混同すべきではない。

【0007】

IBDの病因はわかっていない。遺伝的素因の可能性があり、しかし環境因子、ウイルス、細菌、免疫構成要素であっておそらくは食物抗原が腸内炎症カスケードを引き起こし得る理由となるものも可能性があると考えられる。 10

【0008】

潰瘍性大腸炎は、典型的には、多くの対象において結腸全体を含むように直腸から近位に拡がる連続した炎症を示す。

【0009】

潰瘍性大腸炎とは異なって、クロhn病は主に小腸に見られるが、肉芽腫の形成および不連続な局所的潰瘍化およびろう孔形成も伴って口から肛門までの腸管全体に生じる可能性もある。

【0010】

今のところ、IBDが真に治癒することではなく、治療は、患者の生活の質を向上させるために炎症現象を阻害することによる総体的徴候(sympтомatology)に限定される。使用される薬物は、主に5-ASA(またはメサラジン)であり、そのプロドラッグまたは誘導体、例えばメサラジンおよびその誘導体、抗生剤、コルチコステロイド、および免疫抑制剤などである。 20

【0011】

IBDとは異なって、過敏性腸症候群(IBS)は、粘膜の明らかな解剖学的障害を示さず、したがって主として機能的疾患と見なされる。純粹に臨床的な見地から、IBSは、時として交互に生じる便秘または下痢を伴った腸機能障害、腹痛の状態、腹部膨満、および鼓腸によって特徴付けられる。IBSの原因および病因はわかっておらず、その発症を引き起こすのに様々な要因が関与している可能性がある。それらの要因には、しばしば、腸壁の平滑筋系の緊張度および活動度の調節の異常、細菌性の刺激物質の効果、心理的および情動的影響が含まれる。 30

【0012】

IBSの場合、単独でまたは組み合わせて最も一般的に使用される薬物は、下痢または便秘の症状の強さに応じてそれぞれ鎮痙剤、下痢止め剤、または運動促進剤であり、抗感染薬、吸着剤、マイナーおよびメジャー抗不安薬である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【特許文献1】国際公開第00/76481号パンフレット

【特許文献2】国際公開第00/76478号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

上述のように、IBDおよびIBSの治療で使用されるこれらの薬物は、疾患を「治癒」させるのではなく、その症状を軽減させるだけである。

【0015】

したがって、総体的徴候の治療に限定することなく、組織損傷および腸運動障害も直接治療する、IBDおよびIBSを治癒させるのに使用できる真の療法を見出すことが求め 50

られている。

【課題を解決するための手段】

【0016】

したがって、その態様の1つによれば、本発明は、炎症性腸疾患（IBD）および過敏性腸症候群（IBS）を治療および／または予防するための、メキシプロスチルの使用に関する。

【発明を実施するための形態】

【0017】

以後、IBDでもある「炎症性腸疾患」は、本発明によれば、腸系の慢性疾患、特に潰瘍性大腸炎およびクローン病を示すものとする。

10

【0018】

以後、IBSでもある「過敏性腸症候群」は、本発明によれば、一組の機能性腸障害、特に下痢、便秘、および腹痛、および膨満を示すものとする。腸運動不全の主なタイプに応じて、IBSという用語は、IBS-C、IBS-D、およびIBS-Aという略称によっても知られているIBSの便秘、下痢、またはこれらが交互に生じる変形（alternating variant）を含む。

【0019】

驚くべきことに、実際に、メキシプロスチルはIBDおよびIBSを治療しかつ／または予防することが可能であることがついに見出され；以下に包括的にかつ詳細に論じられるように、前臨床試験では、試験に供される動物で病態を誘発させるために使用される刺激薬によって引き起こされた、肉眼で見える腸壁の損傷、損傷領域のサイズ、および緩下効果を、メキシプロスチルが低減させることができることが実証された。本明細書の実験セクションで詳述されることになる、それらの試験のおかげで、メキシプロスチルは、IBDおよびIBSを治療し、炎症によって生じた損傷および病変を低減させ、したがって損傷を受けた腸組織を実際に治癒させることができると示すことが可能になった。実際に動物試験で実証された効力は、メキシプロスチルが腸運動に影響を及ぼし、様々な形のIBSで特に役立てることが可能であることを示す。

20

【0020】

特に、メキシプロスチルは、ラットで酢酸により誘発された大腸炎のモデルにおいて、様々な用量で試験をした。結腸の粘膜に10マイクログラム／kgの用量で局所的に投与した場合、メキシプロスチルは、腸運動に対して強力な抗炎症活性および強力な抑制活性をもたらす能力があることが判明した。本発明により使用されるメキシプロスチルは、好ましくは経口経路を介してあるいは直腸経路を介して投与されてもよい。

30

【0021】

好ましくは、経口経路では、カプセル剤、錠剤、顆粒剤もしくは散剤、溶液剤、または懸濁剤の形をとり、それに対して直腸経路では、好ましくは、浣腸剤、坐剤、または直腸フォーム剤の形をとる。

【0022】

薬量は、患者の年齢、体重、健康状態、また、病気の性質および重症度に応じて、広く様々な変えてよい。例として、本発明により使用されるメキシプロスチルは、経口経路を介して、4から40マイクログラム／kg体重の用量で、有利には8から20マイクログラム／kg体重の用量で投与する。それらの量は、当然ながら、治療がなされる対象の必要性および特徴に応じて変えてよい。

40

【0023】

本発明により使用されるメキシプロスチルは、望みに応じてまたは必要に応じて薬理学的に許容されるビヒクリおよび／または賦形剤と組み合わせて、上述の疾患を治療するために、ヒトを含めた哺乳類に投与される医薬品組成物中に配合されてもよい。

【0024】

本発明により使用される医薬品組成物は、有利には投薬単位で提示される。投与の適切な単位形態には、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、および経口溶液剤もしくは懸濁剤な

50

どの経口経路を介する形態、または例えば坐剤の形などの直腸形態が含まれる。

【0025】

有利には、これらの経口医薬品組成物は、遅延放出タイプのものであり、好ましくは胃耐性または腸溶性製剤であり、したがって活性成分は胃に吸収されず、主に作用部位で、この特別な場合は腸（末端回腸、結腸）で放出される。したがってこれらの医薬品組成物は、有利には、IBDおよびIBSの治療および／または予防を目的とする。

【0026】

そのような製剤は、当技術分野で公知であり、例えば、胃では溶けないが腸で溶ける1層のポリマー材料で表面コーティングされた、または、腸および／または腸の事前に選択されたセクションに到達するまで溶解しないポリマーとも混合された、伝統的な錠剤、顆粒剤、またはカプセル剤によって構成され得る。メキシプロスチルが主に腸内で放出されるという前提で、本発明による使用には任意の系を用いてもよい。

【0027】

上述のように、目的に適した多くの製剤が公知である。本発明による使用に特に適した製剤は、例えば、参照により本明細書に組み込まれる特許文献1に記載されている、徐放性製剤である。

【0028】

したがって有利には、本発明の目的に適したメキシプロスチル含有製剤は：

- a) 90 未満の融点を有する親油性化合物、および任意選択で、活性成分が少なくとも部分的に組み込まれている両親媒性化合物から構成されるマトリックス；
- b) 任意選択で、両親媒性マトリックス；
- c) 親油性マトリックスおよび任意選択の両親媒性マトリックスが分散されている、外部親水性マトリックス；
- d) 任意選択でその他の賦形剤

を含む。

【0029】

本発明によれば、親油性マトリックスは、好ましくは、脂肪酸または不飽和もしくは飽和アルコール、これらの塩、エステル、またはアミド、モノ-、ジ-、もしくはトリグリセリド脂肪酸、これらのポリオキシエチル化誘導体、ワックス、セラミド、コレステロール誘導体、またはこれらの混合物であって融点が40から90の範囲、好ましくは60から70の範囲にあるものから選択された化合物により構成される。

【0030】

本発明による不飽和または飽和脂肪酸は、例えば、パルミチン酸、ステアリン酸、ミリスチン酸、ラウリン酸、オレイン酸、またはこれらの混合物であってもよい。

【0031】

両親媒性マトリックスは、好ましくは、例えばレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、セラミド、グリコールアルキルエステルなどのIまたはII型極性脂質、例えばジエチレングリコールモノメチルエーテル(Transcutol)などにより構成される。

【0032】

親水性マトリックスは、好ましくは、「ヒドロゲル」として知られる物質によって、または乾燥状態から水和状態に移るときにいわゆる分子緩和を経て、親水性物質のポリマー鎖中に存在する極性基からの多数の水分子が配位した後に質量および重量が著しく増加する物質によって、構成される。本発明によるヒドロゲルのいくつかの例は、アクリルまたはメタクリル酸のポリマーまたはコポリマー、アルキルビニルポリマー、ヒドロキシアルキルセルロース(カルボキシアルキルセルロースなど)、多糖、デキストリン、ペクチン、アミド、およびこれらの誘導体、合成または天然ゴム、アルギン酸から選択された化合物であってもよい。

【0033】

本発明の1つの特定の実施形態によれば、メキシプロスチルを含有する製剤はまた、好

10

20

30

40

50

ましくはアクリルもしくはメタクリル酸のポリマー、アクリルもしくはメタクリル酸のコポリマー、またはそれらの混合物(Eudragit)の、胃耐性外部コーティング被膜を含んでいてもよい。

【0034】

したがって本発明の上述の実施形態による製剤は、最終形態の対称軸全体に沿って、肉眼で見た場合に均質な構造を有する(即ち、リザーバのように層状になっていない)マルチマトリックス製剤である(特許文献2も参照されたい。)。

【0035】

一般に、投薬単位は、メキシプロスチルを0.25から2.5mg、有利には前記活性成分を0.5から1.5mg含んでいてもよい。これらの投薬単位は、1日当たり1回または複数回、例えば1日当たり1または2回投与されてもよい。10

【0036】

したがってメキシプロスチルは、単独でまたは他の薬物と組み合わせて、例えばIBDおよびIBSの療法および/または症状の消散(symptomatic resolution)に通常使用される薬物と組み合わせて、IBDおよびIBSの治療および/または予防に使用することができる。このように、その様の別のものによれば、本発明は、IBDまたはIBSの療法および/または症状の消散に通常使用される1種または複数の薬物と組み合わせた、例えばスルファサラジンおよび/またはオサラジンなどの5-ASA(メサラジン)および誘導体、メトロニダゾール、シプロフロキサシン、リファマイシンなどの抗生剤、および/またはブレドニゾロン、ブデソニドなどのコルチコステロイド、および/または例えば6-メルカブトプリンなどの免疫抑制剤と組み合わせた、メキシプロスチルの使用を含む。20

【0037】

メキシプロスチルとの組合せに特に適した薬物は、メサラジン(5-ASAまたは5-アミノサリチル酸としても知られる。)である。

【0038】

メキシプロスチルとの組合せに特に適した別の薬物は、ブデソニドである。

【0039】

したがって、その実施形態の1つによれば、本発明は、IBD、特に潰瘍性大腸炎およびクローン病の治療および/または予防に使用され、IBS、特にIBS-Cおよび/またはIBS-Dおよび/またはIBS-Aの治療および/または予防にも使用される、メキシプロスチルに関する。30

【0040】

その実施形態の別のものによれば、本発明は、IBD、特に潰瘍性大腸炎およびクローン病の治療および/または予防に使用される、またIBSの治療および/または予防にも使用される、メキシプロスチルと、メサラジンおよびブデソニドから選択された薬物との組合せに関する。

【0041】

好ましい実施形態によれば、メキシプロスチルと、メサラジンおよびブデソニドから選択された薬物との組合せは、例えば参考により本明細書に組み込まれる特許出願(特許文献1参照)に記載されるように、胃耐性および制御放出がなされるよう配合される。40

【0042】

活性成分メキシプロスチルを、医薬品として許容される賦形剤および/またはビヒクルと任意選択で組み合わせて含む医薬品組成物は、本発明のさらなる主題を構成する。

【0043】

活性成分としてのメキシプロスチルおよびメサラジンを、医薬品として許容される賦形剤および/またはビヒクルと任意選択で組み合わせて含む、医薬品組成物は、本発明のさらなる主題を構成する。

【0044】

活性成分としてのメキシプロスチルおよびブデソニドを、医薬品として許容される賦形50

剤および／またはビヒクルと任意選択で組み合わせて含む、医薬品組成物は、本発明のさらなる主題を構成する。

【0045】

有利には、活性成分メキシプロスチルを唯一の活性成分として、またはメサラジンもしくはブデソニド、および任意選択の医薬品として許容される賦形剤および／またはビヒクルと組み合わせて含有する、本発明の上述の医薬品組成物は、例えば、参照により本明細書に組み込まれる特許出願（特許文献1参照）に記載されるように、任意選択で胃耐性の制御放出がなされるように有利に配合される。

【0046】

特に、本発明によるメキシプロスチルを含有する前記医薬品組成物は、上述のようなマトリックス、および／または：

e) 90 未満の融点を有する親油性化合物と、任意選択で活性成分が少なくとも部分的に組み込まれている両親媒性化合物とで構成されるマトリックス；

f) 任意選択で両親媒性マトリックス；

g) 親油性マトリックスおよび任意選択の両親媒性マトリックスが分散されている外部親水性マトリックス；

h) 任意選択のその他の賦形剤

を含有する、均質なマルチマトリックス組成物である。

【0047】

親油性、両親媒性、および親水性マトリックスと、本発明による任意選択の胃耐性コーティング被膜とは、上記にて示され記述された化合物を指す。

【0048】

その態様の別のものによれば、本発明は、有効量のメキシプロスチルを単独で、または上述のようなIBDおよび／またはIBSの療法および／または症状の消散に通常使用される1種もしくは複数の薬物；例えばメサラジン、その誘導体、またはブデソニドと組み合わせて、それを必要とする対象に投与するステップを含む、IBDおよび／またはIBSを治療するための方法に関する。

【0049】

好ましくは、本発明の方法は、例えば参照により本明細書に組み込まれる特許文献1に記載されるように、腸内での活性成分の放出が可能になるように制御放出を有する医薬品形態の投与を含む。本発明のこの態様によれば、方法は、上述のようなマトリックスを含有する上述のような均質なマルチマトリックス製剤の投与を含む。

【0050】

メキシプロスチルは、当技術分野で公知の化合物であり、その調製に関する様々な方法が公知である。

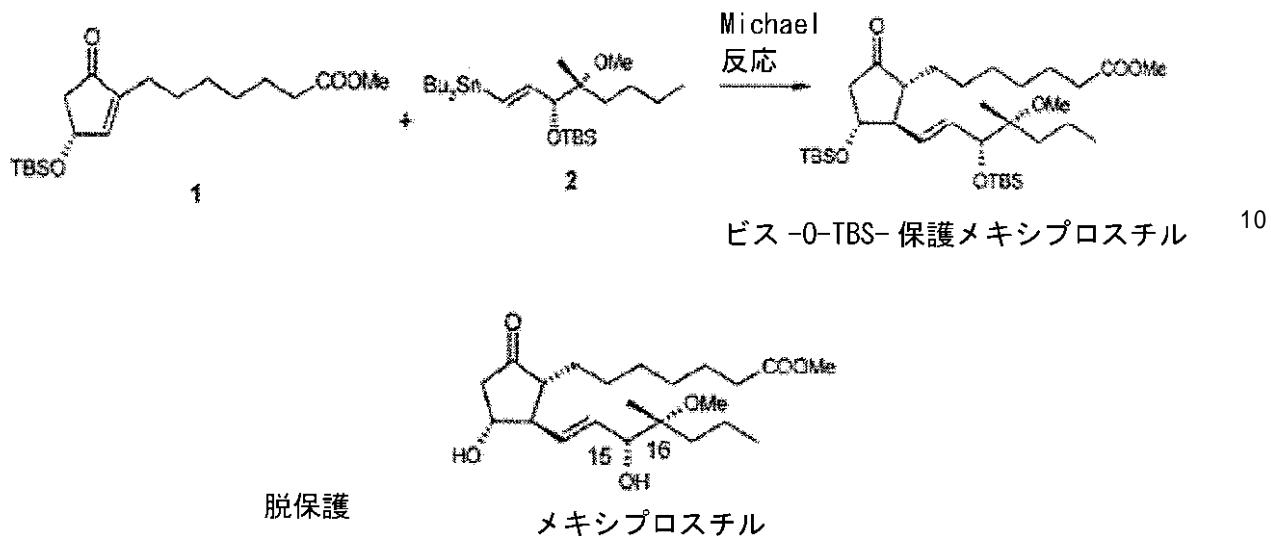
【0051】

その態様の別のものによれば、本発明は、スキーム1：

【0052】

【化2】

スキーム1



【0053】

に定められた、メキシプロスチルを調製するための方法に関する。

【0054】

スキーム1のMichael反応は、この反応に関する技術分野で公知の方法を使用して様々な試みがなされたが成功しなかったので、特に複雑であることがわかった。したがって、ブチルリチウムおよび銅(I)ペンタ-1-イニル(CuCCP_r)の存在下、対応するビニル誘導体から開始して式2の化合物をin situで調製し、その後式1の化合物と反応させて、保護メキシプロスチルを得、次いでこれを、有利には有機溶媒中のフッ化水素酸により公知の方法に従い脱保護し得るステップを含む新規でオリジナルな方法を見出した。

【0055】

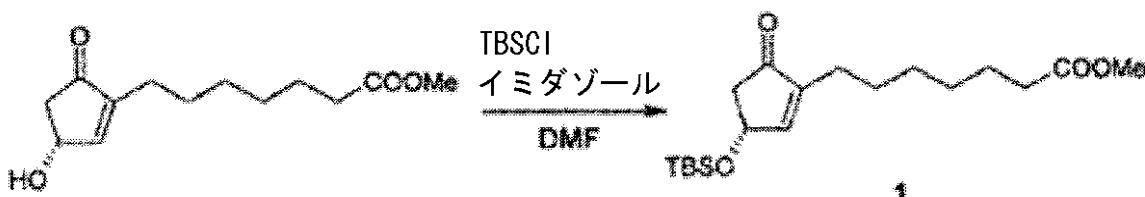
スキーム1で使用した出発化合物は、以下のように得られた。

【0056】

化合物1は、以下のスキーム：

【0057】

【化3】



【0058】

に従って、本明細書の実験セクションに記述されるように商用の(R)-4-ヒドロキシ-2-(6-メトキシカルボニルヘキシル)-シクロ펜タ-2-エノンとTBSClとを反応させることにより得られた。

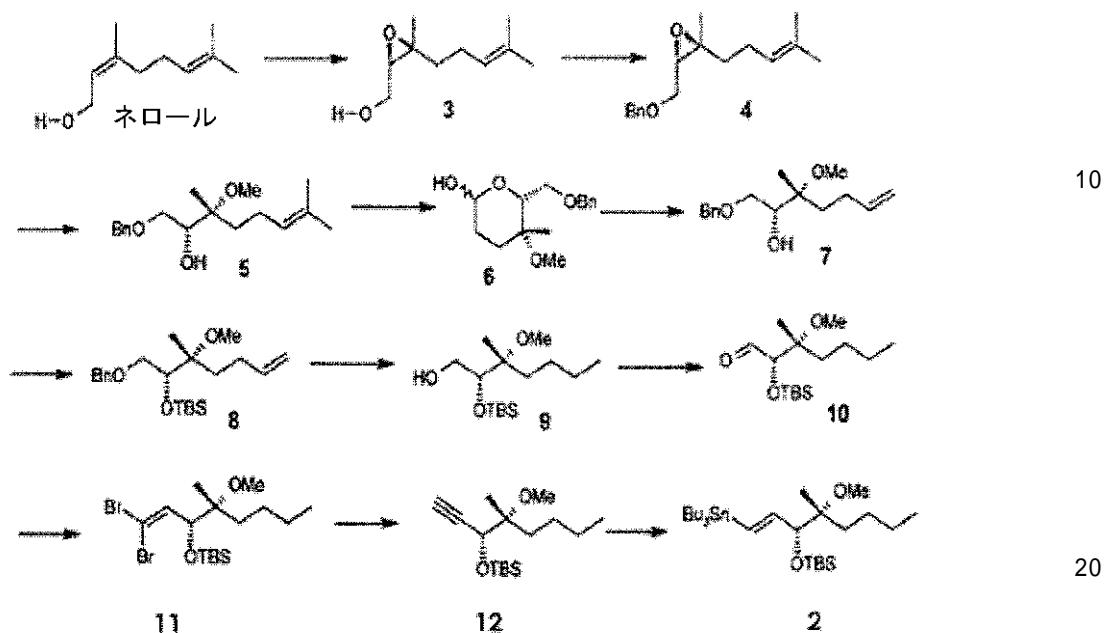
【0059】

化合物2は、以下のスキーム2：

【0060】

【化4】

スキーム2



【0061】

により得られた。

【0062】

以下の実施例は、いかなる方法によってもそれに限定することなく、より明瞭に、本発明について記述するものとする。

【0063】

(実験セクション)

【実施例1】

30

【0064】

基本的手順：

動物を、大腸炎が誘発されるまで2日間にわたり、水が自由に飲める状態で絶食させた。7から8週齢のオスのラットに軽く麻酔をかけ、カテーテルを通して4%酢酸水溶液の単回結腸内用量 (single intracolonic dose) 1mLを投与した(1日目)。大腸炎が誘発してから30分後、単回結腸内用量分の試験化合物またはラットを対照とすることを目的にビヒクリ(生理食塩液)で処理した。実験の2日目に、CO₂を吸入させることによってラットを屠殺し、解剖を行った。結腸を単離し、結腸の遠位部分の10cmセグメントを切断し、計量した。粘膜損傷領域(MDA)および巨視的損傷スコア(MDS)を評価した。組織学的評価は以下の通り実施した：結腸を計量した後、約2cmと測定される開放摘出遠位結腸(open isolated distal colon)の中間部分を、10%緩衝ホルマリン溶液中に固定し、次いで横方向に切断し、H&E染色およびPAS染色で染色した。ミエロペルオキシダーゼ活性を、結腸の残りの部分に関して測定した。

40

【実施例2】

【0065】

評価

IBDおよびIBSの治療に適応されると見なされた、実験モデルによる4%酢酸の投与は、明らかな巨視的損傷を引き起こし、結腸の重量は増加し、身体の成長は阻害され、下痢を誘発した。

50

【0066】

2つのグループで死んだものはなかった。10マイクログラム / kg の用量でのメキシプロスチルの投与は、MDS (-77.2%) およびMDA (-66%) の有意な改善をもたらし、結腸の重量は減少し、体重は増加し、下痢は実質的に低減された (-40.8%)。同じ用量で、結腸におけるミエロペルオキシダーゼ活性の有意な阻害が観察された (-39.9%)。

【実施例3】

【0067】

TBS-保護(R)-4-ヒドロキシ-2-(6-メトキシカルボニルヘキシル)-シクロペンタ-2-エノン(化合物1、スキーム1)の調製

(R)-4-ヒドロキシ-2-(6-メトキシカルボニルヘキシル)-シクロペンタ-2-エノン 650 mg (98.2% e.e.) をジメチルホルムアミド(DMF) (13.4 mL) に溶解し、次いでイミダゾール 384.4 mg (5.65 mmol) およびTBSCL 815.7 mg (5.41 mmol) を添加した。反応を一晩攪拌し、水およびジエチルエーテルを添加することによって停止させた。層を分離し、水相をジエチルエーテルで3回抽出した。合わせた有機抽出物を、水、生理食塩液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸96/4)により精製して、化合物1を純粋な形で得た (938.5 mg、98%収率)。

【実施例4】

【0068】

ビス-O-TBS-保護メキシプロスチルの調製

(化合物2のin situ調製、およびその後の、化合物1、実施例3との反応)

PdCl₂(PPh₃)₂ 7 mg (0.01 mmol) を、アルゴン雰囲気下で、無水THF 5 mL 中の式12の化合物(スキーム2、下記の実施例6)(240 mg、0.84 mmol)の攪拌溶液に添加した。次いでn-Bu₂SnH 250 μL (0.93 mmol) を添加し、反応を、15分間攪拌状態のままにした(開始時のアルキンが消費されたことをTLCでチェック)。反応混合物を -60 に冷却し、アルゴン下での減圧を3サイクル行った。n-BuLi (1.76 mmol) の1.6 M ヘキサン溶液 1.1 mL を滴下し、反応混合物を10分間攪拌した(ビニルスタナンが消費されたことをTLCでチェック)。アルゴン下での減圧をさらに3サイクル行った。銅ペンチノ²-HMPT錯体(銅(1)ペンタ-1-イニル; CuCCPr)の溶液を、-60 の反応混合物に添加したが、前記溶液は、HMPT (552 mg、3.38 mmol) を、周囲温度で、無水THF中の銅ペンチノ² (220 mg、1.69 mmol) 懸濁液に添加することによって得たものである。20分後、化合物1 (150 mg、0.42 mmol) をTHF 2 mL に溶解したものを、反応混合物に添加し、全体を30分間攪拌した。反応を、N_{R4}C₁の飽和溶液を添加することによって停止させ、酢酸エチルで希釀を行った。層を分離し、水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空中で除去した。粗反応混合物を、カラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル 8/2)により精製し、標題の化合物 (127 mg)を得た。

【実施例5】

【0069】

メキシプロスチルの調製

4.8%フッ化水素酸 (300 μL、7.72 mmol) を、アセトニトリル 20 mL 中の実施例4の化合物 (127 mg、0.193 mmol) 溶液に添加した。反応を、36時間攪拌し次いでリン酸緩衝液(pH = 6.8)で停止させ、酢酸エチルで希釀した。層を分離し、水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空中で除去した。粗反応混合物を、カラムクロマトグラフィ(酢酸エチル 100%)により精製し、純粋なメキシプロスチル (40 mg)を得た。¹Hおよび¹³C NMRスペクトル(CDCl₃、300 MHz)は、文献で報告されたものに一致

10

20

30

40

50

した。

【实施例 6】

【 0 0 7 0 】

式 1 2 の化合物（スキーム 2）の調製

(实施例 6 . 1)

化合物 3 スキーム 2 - [3 - (2 R , 3 S) - 2 , 3 - エポキシ - 3 , 7 - ジメチル - 6 - オクテン - 1 - オール]

無水 D C M (塩化メチレン) (2 8 0 m L) を、アルゴン雰囲気下で、活性モレキュラーシーブ (4 A 、 1 0 g) が入っているフラスコに添加した。反応混合物を - 1 5 に冷却し、次いで (-) - D E T ((-) - 酒石酸ジエチル) 2 1 . 7 g 、 1 0 5 . 2 m m o 1 を添加し、その後、チタンイソプロピレート (2 4 . 3 m L 、 8 1 . 7 m m o l) および t - プチルヒドロペルオキシド (3 5 m L 、 2 1 0 m m o l 、ノナン溶液 5 . 0 ~ 6 . 0 M) を添加した。反応混合物を - 1 5 で 3 0 分間攪拌し、次いで - 2 0 に冷却し、ネロール (2 8 . 0 g 、 1 8 1 . 5 m m o l) を滴下し、温度の上昇を回避した。 - 2 0

で3時間後、出発材料は完全に消費される(TLC分析、溶離液ヘキサン/酢酸エチル8/2)。冷却浴を除去し、混合物をそのまま0℃に戻した。その時点で水(800mL)を、激しく攪拌しながら1回で添加した。15分後、NaOHおよびNaClの水溶液(12g NaClを、225mLのNaOH 8Mに溶解した。)を添加した。2相を、形成されたエマルジョンと一緒に、分液漏斗に移した。層を分離し、水相をジエチルエーテルで5回抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空中で除去することにより、粗化合物3が得られ、これをクロマトグラフィカラム(ヘキサン/EtOAc 8/2)で精製し、純粋な化合物3(21g、68%)を得た。

【 0 0 7 1 】

(实施例 6 . 2)

化合物 4 スキーム - (2 R , 3 S) - 1 - ベンジルオキシ - 2 , 3 - エポキシ - 3 , 7 - ジメチル - 6 - オクテン

化合物3(17.2g、101.0mmol)を、アルゴン雰囲気下で無水THF(110mL)に溶解し、混合物を-10℃に冷却した。臭化ベンジル(19.0g、111.1mmol)およびKOTBu(12.5g、111.1mmol)を添加した。冷却浴を除去し、反応を一晩攪拌した。反応混合物を、ジエチルエーテルと、NH₄Clの飽和溶液との間で分けた。層を分離し、水相をジエチルエーテルで3回抽出した。合わせて有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空中で除去した。粗化合物4(26.2g)を、さらに精製することなく次のステップで使用した。

【 0 0 7 2 】

(实施例 6 . 3)

化合物 4 スキー μ 2 - (2 R , 3 S) - 1 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシ - 3 , 7 - ジメチル - 6 - オクテン - 1 - オール

化合物 4 (26.2 g, 100.6 mmol) を、MeOH (210 mL) に溶解し、Dowex 50 (1.3 g) を添加した。反応を一晩攪拌し、樹脂を濾過し、DCMで洗浄した。溶媒を真空中で蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/EtOAc 95/5 90/10 80/20)により精製し、純粋な化合物 5 (23.8 g)を得た。

【 0 0 7 3 】

(实施例 6 . 4)

化合物 5 (23.7 g、81.2 mmol) を DCM / MeOH 1 / 1 (mL) に溶解し、得られた溶液を -78 °C に冷却した。O₂ を、混合物が薄青色に変わるまでバーリングした。次いで Me₂S 2 滴を添加し、次いで N₂ をバーリングした。次いで PPh₃ (21.78 g、83.0 mmol) を添加し、温度を再び周囲温度に上昇させながら反応混合物を 90 分間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。粗反応混合物を THF (37

mL) および HCl 2.4M (22mL) に溶解し、TLC でより極性の高いスポット (所望のラクトール 6、副生成物の金属-アセタールによって引き起こされた。) が消失するまで (通常、4~5日) 搅拌した。反応が停止するように見えたら、より多くの HCl (溶液中 37%) を添加した (TLC 分析用の溶離液: ヘキサン / EtOAc 6/4)。反応を、生理食塩液およびジエチルエーテルを添加することによって停止させた。2 層を分離し、有機相を生理食塩液で抽出した。合わせた有機相を NaHCO₃ の溶液で洗浄し、その後、生理食塩液で洗浄し、次いで硫酸ナトリウム上で乾燥し、クロマトグラフィ (ヘキサン / EtOAc 1/1) により精製し、ジアステレオ異性体の混合物として化合物 6 (16g) を得た。

【0074】

10

(実施例 6.5)

化合物 7 スキーム 2 - (2R, 3R) - 1 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシ - 3 - メチル - 6 - ヘプタン - 2 - オール)

Ph₃PCH₃Br (35.3g, 98.9mmol) を、無水 THF (101mL) に懸濁し、氷浴中で冷却し、次いで KOTBu (14.8g, 131.8mmol) を滴下した。冷却浴を除去し、形成された黄色の溶液を 30 分間搅拌した。次いで THF (46mL) に溶解した化合物 6 (11.7g, 43.9mmol) を添加した。反応を 3.5 時間搅拌し、次いで NaCl および EtOAc の飽和溶液に注いだ。層を分離し、水相を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空中で除去した。粗化合物をクロマトグラフィカラム (ヘキサン / EtOAc 9/1) で精製し、純粋な化合物 7 (10.8g) を得た。

【0075】

20

(実施例 6.6)

化合物 8

化合物 7 (10.8g, 40.9mmol) を DMF (102mL) に溶解し、次いでイミダゾール (5.57g, 81.9mmol) および TBSCl (12.35g, 81.9mmol) を添加した。2 日後、反応を、水およびジエチルエーテルを添加することにより停止させた。層を分離し、水相をジエチルエーテルで 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空中で除去し、粗化合物 8 (15g) を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

30

【0076】

(実施例 6.7)

化合物 9

化合物 8 (粗 15g) を EtOAc (150mL) に溶解し、Pd(OH)₂ (1.5g) を添加し、混合物を水素雰囲気下で一晩搅拌した。触媒を濾過することによって除去し、溶媒を真空中で除去し、粗化合物 9 (18g) を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0077】

40

(実施例 6.8)

化合物 10

化合物 9 (粗 18g) を DMSO (250mL) に溶解し、次いで IBX (22.57g) を添加した。4 時間搅拌した後、反応混合物を水に注いだ。白色沈殿物を濾別し、水およびヘキサンで洗浄した。濾過液体を分別し、水相をジエチルエーテルで 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空中で除去し、粗化合物 10 (14.6g) を得た。

【0078】

50

(実施例 6.9)

化合物 11

CBr₄ (31.86g, 96.1mmol) を、アルゴン雰囲気下で無水 DCM (76mL) に溶解し、氷浴中で冷却した。トリフェニルホスフィン (50.9g, 194.

1 mmol) を少しづつ添加し、10分後に氷浴を除去し、反応混合物をそのまま周囲温度に戻した。次いで無水DCM(31mL)中の化合物10(14.0g、48.5mmol)溶液を添加した。反応混合物を4時間攪拌し、次いで酢酸エチルと水との間で分けた。水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機抽出物を、1.2M HCl、NaHCO₃の飽和溶液、生理食塩液で洗浄し、次いで硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を除去し、得られた固体を酢酸エチルに懸濁し、濾過し、大量の酢酸エチルで洗浄した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/EtOAc 99/1)により精製することによって、純粋な化合物11(9.98g)が得られた。

【0079】

(実施例6.10)

10

化合物12

化合物11(9.9g、22.3mmol)を、アルゴン雰囲気下で無水THF(108mL)に溶解し、得られた溶液を-78に冷却した。n-BuLi(27mL、67.5mmol、ヘキサン溶液2.5Mとして)を滴下した。反応を、NH₄Clおよびジエチルエーテルの飽和溶液を添加することによって停止させた。層を分離し、水相をジエチルエーテルで3回抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空中で除去することにより、粗化合物が得られ、これをカラムクロマトグラフィで精製し、純粋な化合物12(6.15g)を得た。

【実施例7】

【0080】

20

メキシプロスチルを含有する製剤

(実施例7.1)

メキシプロスチル5gを、トレハロース45g、レシチン2g、ステアリン酸2g、および微結晶質セルロース80gと10分間混合した。ヒプロメロース100g、さらなる微結晶質セルロース80g、コロイド状シリカ3g、およびナトリウムステアリルフルマート3gを混合物に添加し、打錠操作のため潤滑剤として混合した。さらに混合した後、粉末を、単位重量160mg/cprで回転打錠機で圧縮した。次いで錠剤を、タイプAおよびBのアクリルおよびメタクリル酸のコポリマー、タルク、クエン酸トリエチル、二酸化チタン、および酸化鉄で構成された胃耐性被膜でコーティングした。胃耐性被膜は、20mg/cprの割合で付着させた。

【0081】

そのように得られた錠剤は、pH1の媒体を使用した欧洲薬局方による溶解試験に2時間耐えることが可能である。pH7の媒体では、錠剤は、同じ装置を使用して約8時間で全体が崩壊することを示した。

【0082】

そのように配合された錠剤は、活性成分を主に結腸に送達することを目的とするので、IBDおよびIBSの治療に使用してもよい。

【0083】

(実施例7.2)

メキシプロスチル5gを、トレハロース45g、レシチン5g、ステアリン酸5g、および微結晶質セルロース280gと10分間混合した。ヒプロメロース20g、さらなる微結晶質セルロース280g、コロイド状シリカ5g、およびナトリウムステアリルフルマート5gを混合物に添加し、打錠操作のため潤滑剤として混合した。さらに混合した後、粉末を、単位重量130mg/cpr、回転打錠機で圧縮した。次いで錠剤を、タイプAのアクリルおよびメタクリル酸のコポリマー、タルク、クエン酸トリエチル、二酸化チタン、および酸化鉄で構成された胃耐性被膜でコーティングした。胃耐性被膜は、15mg/cprの割合で付着させた。

【0084】

そのように得られた錠剤は、pH1の媒体を使用した欧洲薬局方による溶解試験で2時間耐えることが可能である。pH6.4の媒体では、錠剤は、同じ装置を使用して約2時

40

50

間で全体が崩壊することを示した。そのように配合された錠剤は、活性成分を小腸に送達することを目的とするので、IBDおよびIBSの治療で使用してもよい。

【0085】

(実施例7.3)

メキシプロスチル5gを、トレハロース45g、レシチン10g、ステアリン酸5g、および微結晶質セルロース385gと10分間混合した。混合物を、ポリビニルピロリドンの5%水溶液100g使用して、練り、顆粒状にし、乾燥し；次いでヒプロメロース50g、さらなる微結晶質セルロース480g、コロイド状シリカ10g、およびナトリウムステアリルフマレート5gを添加し、打錠操作のため潤滑剤として混合した。さらに混合した後、粉末を、単位重量100mg/cprで回転打錠機で圧縮した。次いで錠剤を、嚥下が容易になるように、ヒドロキシプロピルメチルセルロースをベースにした被膜で、10mg/cprの割合でコーティングした。

【0086】

そのように得られた錠剤は、pH1の媒体を使用した欧洲薬局方による崩壊試験で、45分以内に溶解した。

【0087】

(実施例7.4)

メキシプロスチル5gを、トレハロース45g、メサラジン5000g、レシチン20g、ステアリン酸20g、および微結晶質セルロース1000gと10分間混合した。ヒプロメロース1000g、コロイド状シリカ20g、およびナトリウムステアリルフマレート20gを混合物に添加し、打錠操作のため潤滑剤として混合した。さらに混合した後、粉末を、単位重量700mg/cprで回転打錠機で圧縮した。次いで錠剤を、タイプAおよびBのアクリルおよびメタクリル酸のコポリマー、タルク、クエン酸トリエチル、二酸化チタン、および酸化鉄で構成された胃耐性被膜でコーティングした。胃耐性被膜を30mg/cprの割合で付着させ、錠剤は、pH1の酸性媒体中で、欧洲薬局方による装置を使用して2時間溶解に耐えることが可能になった。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/606 (2006.01)	A 6 1 K 31/606
A 6 1 K 31/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/58
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20

審査官 井上 明子

(56)参考文献 特開昭63-246331 (JP, A)
特表2006-513232 (JP, A)
Prostaglandins, 1984年, Vol.28, No.2, p.158-171
Hepato-gastroenterol, 1987年, Vol.34, No.3, p.117-119
Inflammation, 1992年, Vol.16, No.6, p.623-629
Immunopharmacology and Immunotoxicology, 1997年, Vol.19, No.2, p.165-174
メルクマニュアル第17版日本版, 1999年, p.309-315

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31 / 5575
Caplus / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)