

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3680950号  
(P3680950)

(45) 発行日 平成17年8月10日(2005.8.10)

(24) 登録日 平成17年5月27日(2005.5.27)

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

F I

A 6 1 K 31/135  
A 6 1 K 31/445  
A 6 1 P 1/00  
A 6 1 P 1/04  
A 6 1 P 31/04

A 6 1 K 31/135  
A 6 1 K 31/445  
A 6 1 P 1/00  
A 6 1 P 1/04  
A 6 1 P 31/04

請求項の数 5 (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-504833  
(86) (22) 出願日 平成8年7月5日(1996.7.5)  
(65) 公表番号 特表平11-508580  
(43) 公表日 平成11年7月27日(1999.7.27)  
(86) 国際出願番号 PCT/EP1996/002970  
(87) 国際公開番号 W01997/002026  
(87) 国際公開日 平成9年1月23日(1997.1.23)  
審査請求日 平成13年8月16日(2001.8.16)  
(31) 優先権主張番号 9513750.1  
(32) 優先日 平成7年7月6日(1995.7.6)  
(33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者  
ノバルティス・アクチエンゲゼルシャフト  
スイス、ツェーハー-4058バーゼル、  
シュバルツバルトアレー215番  
(74) 代理人  
弁理士 青山 稔  
(74) 代理人  
弁理士 田村 恭生  
(74) 代理人  
弁理士 小島 一晃  
(72) 発明者  
リンドリー、イバン・ジェイムズ・ダルトン  
オーストリア、アー-2345ブルン/ゲ  
ビルゲ、アントン-ザイドルガッセ23番

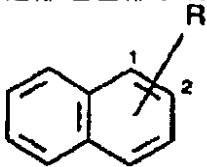
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アリルアミンの用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

遊離塩基形または医薬的に許容可能な塩の形の式 I



[式中、

Rはナフチル環の1位または2位に結合し、  
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{E})\text{CHC}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$

であるか；

または、Rは1位に結合し、  
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{E})\text{CH}-$ フェニル

またはN-[(E)-3-フェニル-2-プロペニル]-2-ピペリジニルである]

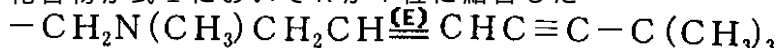
の化合物を有効成分とする、ヘリコバクター・ピロリ感染症又はその関連疾病の処置に使用される薬剤；ただし、処置対象者は真菌感染症に罹患していないか又はその治療を受けていないものとする。

【請求項2】

関連疾病が胃炎、消化性潰瘍、十二指腸潰瘍、胃萎縮、腸上皮異形成、非潰瘍性消化不良、MALTリンパ腫、非ホジキンリンパ腫又は胃癌である、請求項1記載の薬剤。

【請求項3】

化合物が式IにおいてRが1位に結合した



を示すものである、請求項1に記載の薬剤。

【請求項4】

化合物が塩酸塩形である、請求項1～3のいずれかに記載の薬剤。

【請求項5】

胃腸管で放出され、作用する、経口投与可能なカプセル剤又はドリンク剤の剤形を有する、請求項1～4のいずれか記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

本発明は特定のアリルアミン化合物の新規な治療用途に関するものである。

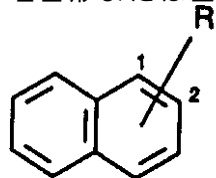
アリルアミンはスクワレンエポキシダーゼ阻害剤として知られ、抗真菌作用を示す。驚くべきことに、この群のいくつかの化合物はヘリコバクター・ピロリ(カンピロバクター・ピロリジス)に対しても活性を有することが見出された。

ヘリコバクター属の菌類は、たいていヒトおよび動物の胃粘膜にみられるグラム陰性、らせん状細菌である。それらは、微好気性であり、鞭毛を有し、ウレアーゼ、プロテアーゼおよび胃の宿主環境での生存を可能とする他の化合物を含む数多くの細胞外生成物を産生する。世界中で、ヒト人口の約半分がH.ピロリに陽性である。根絶療法を受けなければ、確立されたヘリコバクター・ピロリ感染は存続し続ける。H.ピロリ感染は常に慢性活動胃炎(B型胃炎)をもたらすが、臨床的に明らかになることは希である。近年、H.ピロリ感染と消化性潰瘍疾患との因果関係が証明された。

さらに、過去の疫学的な証拠に基づき、H.ピロリはWHO(世界保健機関)により範疇1(限定的)ヒト発癌物質と分類された。異なる感受性をもつ集団における胃癌の危険性の評価の困難さが提起され、慢性胃炎が萎縮をもたらし、続いて腸上皮異形成および胃癌をもたらすモデルを支持する新しいデータが提示された。

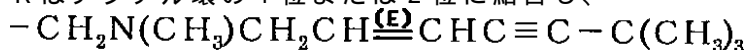
アリルアミンに属する抗真菌物質のいくつかの化合物はH.ピロリに対して優れた阻害活性を示すことが今回分かった。それ故、それらは上記の疾病の治療に有益である。

本発明は、ヘリコバクター・ピロリ感染および例えば胃炎、消化性潰瘍、十二指腸潰瘍、胃萎縮、腸上皮異形成、非潰瘍性消化不良、MALTリンパ腫(胃粘膜関連リンパ組織のリンパ腫)、非ホジキン・リンパ腫および胃癌などの関連した疾病の治療における、遊離塩基形または医薬的に許容可能な塩の形の式I



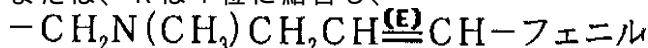
[式中、

Rはナフチル環の1位または2位に結合し、



であるか；

または、Rは1位に結合し、



またはN-[(E)-3-フェニル-2-プロペニル]-2-ピペリジニルである]

で示される化合物の用途(以後『本発明の用途』とよぶ)に関するものである。

所望により1つ以上の他の、好ましくは経口的に有効な薬剤と組み合わせた、ヘリコバク

10

20

30

40

50

ター・ピロリ感染および上記で定義した関連した疾病の治療に使用する医薬品の製造のための遊離塩基形または医薬的に許容可能な塩の形の上記で定義した式 I で示される化合物の用途にも関するものである。

さらに、遊離塩基形または医薬的に許容可能な塩の形の上記で定義した式 I で示される化合物の治療有効量を治療を必要とする対象者に投与することを含む、ヘリコバクター・ピロリ感染および上記で定義した関連した疾病の治療法に関するものである。投与は所望により 1 つ以上の他の、好ましくは経口的に有効な薬剤と組み合わせて行い得る。

さらに、所望により 1 つ以上の他の、好ましくは経口的に有効な薬剤と組み合わせた、少なくとも 1 つの医薬的に許容可能な担体または希釈剤と共に、遊離塩基形または医薬的に許容可能な塩の形の式 I で示される化合物を含む、ヘリコバクター・ピロリ感染および上記で定義した関連した疾病の治療に使用する薬剤に関するものである。

10

さらに、本発明は少なくとも 1 つの医薬的に許容可能な担体または希釈剤と共に、所望により 1 つ以上の他の、好ましくは経口的に有効な薬剤と組み合わせた、遊離塩基形または医薬的に許容可能な塩の形の式 I で示される化合物を混合することを含む、上記で定義した用途の医薬品の製造法に関するものである。

また、所望により 1 つ以上の他の有効薬剤と組み合わせた遊離塩基形または医薬的に許容可能な塩の形の式 I で示される化合物を含む、上記で定義した用途に適した医薬組成物に関するものであり、消化管系で放出され作用する経口投与カプセル剤またはドリンク剤として製剤される。

遊離塩基形または塩の形の式 I で示される化合物、その製造法、および抗真菌剤としての使用は例えば E P 24587、U S P 4'282'251、E P 00896、G B 2'051'799 および / または

20

**A. Stütz, Ann. N. Y. Acad. Sci. 544 (1988) 46-62**

で知られている。

式 I で示される化合物は遊離塩基形または塩、特に酸付加塩形で存在し得る。好ましくは例えば塩酸塩形などの塩の形である。R が 2-ピペリジニル部分を含む場合、例えば (R) (+) エナンチオマーのように光学活性体であり得る。

R は好ましくは 1 位に結合する。R は好ましくは三重結合を含む。R は特に 1 位に結合し、三重結合を含み；その化合物が塩酸塩形である場合、テルピナフィン（ラミシル（登録商標））として知られている。

30

式 I で示される化合物の亜群は、テルピナフィンを除いて上記で定義した式 I で示される化合物である。

『治療』なる語は予防並びに治療処置を意味すると理解される。H . ピロリ感染に罹患した対象者は好ましくは真菌感染に罹患せず、またはその治療を受けていない；亜群において H . ピロリ感染に罹患した対象者は好ましくは真菌、白癬または酵母感染に罹患せず、またはその治療を受けていない。

ヘリコバクター・ピロリに対する式 I で示される化合物の活性は、例えば、H . ピロリの種々の臨床分離株を用いた以下の試験法における M I C（最小阻止濃度）の測定により確認し得る。

40

H . ピロリの臨床分離株は 20% グリセロールと共にブルセラ・ブイヨン中、- 70 で貯蔵する。全分離株は新鮮な血液寒天（5% 脱フィブリン馬血液と共に、血液寒天 番号 2、Unipath）で継代培養し、グラム染色、カタラーゼ、オキシダーゼおよび急速ウレアーゼ試験によりヘリコバクター・ピロリとして確認した。当初のインキュベーションは 37 で可変圧インキュベーター（6% O<sub>2</sub>、10% C O<sub>2</sub>、3% H<sub>2</sub>、81% N<sub>2</sub>）で微量酸素中で行う。継代培養および M I C 試験を 37 で 5% C O<sub>2</sub> の加湿空気中で行う。試験化合物を p H 7. 2 の 7% 脱フィブリン馬血液と共にミュラー - ヒントン寒天（Unipath）に取り込む。血液寒天上で 72 時間生育させた後、H . ピロリ懸濁液をマックファーランド標準物質 番号 3 と等価のブルセラ・ブイヨン（Unipath）中で作成する。これは 10<sup>8</sup> cfu/ml H . ピロリを含む。多点接種器により 1 μ l / スポット（約 10<sup>5</sup> cfu）を接種する。標準株 N C T C 11637

50

は各試験において対照として使用する。プレート72時間インキュベートし、M I Cは完全に成長を阻害する最も低い試験化合物濃度とする。全試験は三重で行う。

上記の試験において、式Iで示される化合物は約0.06mg/lから約30mg/lのM I Cを有する。この試験で、R(+)-エナンチオマーであり塩酸塩形であり、Rが1位に結合したN-[(E)-3-フェニル-2-プロペニル-2-ピペリジニル]である式Iで示される化合物は、M I C値が0.06-4mg/lであり、式Iで示される残りの3つの塩酸塩形である化合物はM I C値が8-32mg/lである。

それ故、遊離塩基形または医薬的に許容可能な塩の形の式Iで示される化合物はヘリコバクター・ピロリ感染および例えば胃炎、消化性潰瘍、十二指腸潰瘍、萎縮、腸上皮異形成、非潰瘍性消化不良、M A L Tリンパ腫、非ホジキンリンパ腫および胃癌などの関連した疾病の治療における薬剤として有益である。この用途に効果的な用量は、当然、使用する特定の薬剤、投与形態および望む処置に依存して変化する。しかしながら、一般的に、満足の行く結果は、適当には一日に2から4回に分割して、一日量にして薬物を約0.02mg/kgから約50mg/kg(動物の体重)投与したときに得られる。ほとんどの大型動物においては、全一日量は約1mgから約3500mg、好ましくは約10mgから約2000mg、特に約500mgから約1500mgであり、特に約550mgから約1200mg、特に約600mgであり、一日に1回または2回与える。このような適応症に使用する既知標準薬剤と類似の方法で投与し得る。この用途に際しては、例えばヒトのような大型哺乳類に、かくなる適応症の既知標準薬剤で慣用的に使用するのと同じまたはより低い用量で、類似の投与形態で投与し得る。

上記の適応症における遊離塩基形または医薬的に許容可能な塩の形の式Iで示される化合物の有用性はまた、標準的な臨床試験でも示される。代表的な臨床試験は以下のように行い得る：

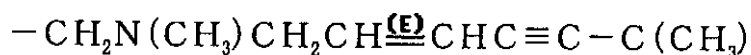
試験は例えば適当な呼気試験(ウレアーゼ試験)または抗体試験などにより評価しH・ピロリ感染を示すと同定された一群のボランティア(平均的体重の男性および女性)を用いて行い、次いで内視鏡検査を行った。選択された被験者は、まず疾病が長期間に及び、慣用的な療法が無効の被験者から選択する。各被験者は例えば錠剤などのような本発明に記載の組成物を投与される。組成物を約10mgから約1000mgの量で経口的に適用する。投与は一日に1、2または3回行う。処置は各被験者について7日から10週間、好ましくは約2から4週間続ける。さらに7日から6週間、好ましくは約4週間の処置をしない期間の後、例えば呼気試験などの2回目の評価を行い、被験者のH・ピロリの状態を評価し、2回目の内視鏡検査を行う。別の処置は、試験する化合物で処置する前またはその間にやめる。各被験者は、疾病の範囲、位置および重症度を調べるために処置の開始前に胃の全検査を受ける。各被験者はまた、疾病の自覚的症状を調べるために問診を受ける。検査は処置の終了時にもう一度実施し、症状に関する全ての変化を記録する。処置の終了時に、各被験者を再び疾病の自覚的症状を調べるために問診する。被験者の状態における全ての変化、特に疾病の範囲、強度並びにあらゆる副作用を、特にH・ピロリの絶滅の評価に重きをおいて記録する。本発明に記載の組成物の投与により得られた結果は、試験化合物を含まないプラセボ組成物を投与された対照グループで得られたものと比較する。得られた結果により、プラセボを投与された対照グループと比較して、本発明に記載の組成物を投与された被験者での胃炎の顕著な減少が示される。試験した本発明に記載の組成物は安全性が高いことが分かった。

薬剤は良好な安全性を示す。代表的な式Iで示される化合物のマウスにおける急性毒性は以下の通りである：

- 塩酸塩形であり、Rは1位に結合し、  
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{E})\text{CH}-\text{フェニル}$

である式Iで示される化合物：L D<sub>50</sub>(経口投与) > 1000mg/kg；L D<sub>50</sub>(腹腔内投与)  
 : 560mg/kg；

- 塩酸塩形であり、Rは1位に結合し、



である式 I で示される化合物：LD<sub>50</sub>（経口投与）> 1000mg/kg；LD<sub>50</sub>（腹腔内投与）：790mg/kg。

範囲内の他の化合物の安全性は慣用的な方法で決定され、上記の代表的な例と同じ回数であることが示される。

本剤は、所望により、例えばシメチジン、ラニチジンまたはファモチジンなどのH<sub>2</sub>レセプターブロッカー、オメプラゾールまたはメトロニダゾールなどのアゾール、またはスクラルフェートなどの塩基性アルミニウム複合体などの1つ以上の他の、好ましくは経口的に有効な薬剤と組み合わせて投与する。このような組み合わせの成分の用量は慣用的に使用されるものと同じか、または低い。

10

所望により1つ以上の他の、好ましくは経口的に有効な薬剤と組み合わせた、遊離塩基形または医薬的に許容可能な塩の形の式 I で示される化合物は、慣用的な化学療法的に許容可能な希釈剤および担体と混合し得、例えば非経口または静脈内投与、好ましくは錠剤またはカプセル剤のように経口的に投与し得る。有効成分の濃度は必然的に使用する化合物、望む処置および形の性質などに依存して変化する。

経口使用する医薬組成物は好ましくは、例えばそれらを経口投与できるカプセルに充填するといったように単位薬剤形で混合する。カプセル剤は軟または硬ゼラチンカプセル剤であり得る。しかしながら、所望により、飲料に適当なエマルションまたはマイクロエマルション系とするために、医薬組成物はドリンク剤形であり得、水または他の水性系を含み得る。

20

---

フロントページの続き

(51) Int.Cl.<sup>7</sup> F I  
A 6 1 P 35/00 A 6 1 P 35/00

(72) 発明者 ライダー, ニール・スチュアート  
オーストリア、アー - 1 2 2 0 ウィーン、ドニツェッティガッセ 5 番

審査官 伊藤 幸司

(56) 参考文献 米国特許第 4 8 9 4 3 7 5 ( U S , A )  
特開平 3 - 6 6 6 4 9 ( J P , A )  
欧州特許出願公開第 2 4 5 8 7 ( E P , A 1 )  
米国特許第 5 3 4 8 7 4 6 ( U S , A )  
Journal of Dermatological Treatment, 1990, Vol.1, Suppl.2., pages 15-18

(58) 調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, D B 名)

A61K  
CA(STN)  
REGISTRY(STN)  
MEDLINE(STN)  
BIOSIS(STN)  
EMBASE(STN)