

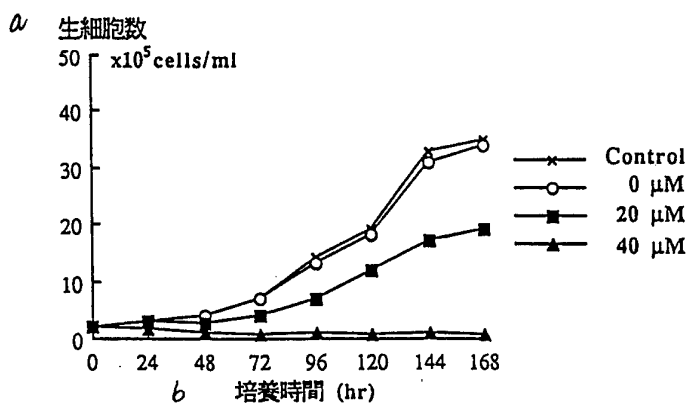


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|                                                                                                                                                                                                                     |  |                   |                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------|--------------------------------------|
| (51) 国際特許分類 5<br>A61K 31/045, 31/105, 31/22<br>A61K 31/23, 31/66                                                                                                                                                    |  | A1                | (11) 国際公開番号<br>WO 94/02124           |
|                                                                                                                                                                                                                     |  |                   | (43) 国際公開日<br>1994年2月3日 (03.02.1994) |
| (21) 国際出願番号<br>PCT/JP93/00981<br>(22) 国際出願日<br>1993年7月14日 (14. 07. 93)                                                                                                                                              |  | 添付公開書類<br>国際調査報告書 |                                      |
| (30) 優先権データ<br>特願平4/201209 1992年7月28日 (28. 07. 92) JP<br>特願平4/344390 1992年12月24日 (24. 12. 92) JP                                                                                                                    |  |                   |                                      |
| (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br>日水製薬株式会社<br>(NISSUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) (JP/JP)<br>〒170 東京都豊島区巣鴨2丁目11番1号 Tokyo, (JP)                                                                                           |  |                   |                                      |
| (72) 発明者; および<br>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)<br>庄司省三 (SHOJI, Shozo) (JP/JP)<br>〒862 熊本県熊本市竜田町上立田1378-23 Kumamoto, (JP)                                                                                                  |  |                   |                                      |
| (74) 代理人<br>弁理士 有賀三幸, 外 (ARUGA, Mitsuyuki et al.)<br>〒103 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル<br>Tokyo, (JP)                                                                                                                   |  |                   |                                      |
| (81) 指定国<br>AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許),<br>DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許),<br>GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許),<br>KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許),<br>PT (欧州特許), SE (欧州特許), US. |  |                   |                                      |

(54) Title : ANTI-HIV AGENT

(54) 発明の名称 抗HIV剤



a ... Viable cell count

b ... Incubation period

## (57) Abstract

An anti-HIV agent, for preventing and treating AIDS, containing as the active ingredient a disulfide represented by the general formula (I):  $R^1-S-S-R^2$  (wherein  $R^1$  represents  $C_2-C_{20}$  alkenyl, and  $R^2$  represents  $C_2-C_{20}$  alkenyl or  $C_1-C_{20}$  alkyl), or an unsaturated alcohol or its ester represented by the general formula (II):  $R^1-O-R^3$  (wherein  $R^1$  represents  $C_2-C_{20}$  alkenyl, and  $R^3$  represents hydrogen,  $C_2-C_{20}$  acyl, phosphoryl or a phospholipid group). This agent has a potent growth inhibitor effect against persistently HIV-infected cells, against which the conventional anti-HIV agents have been inefficacious, thus being useful for treating AIDS.

(57) 要約

本発明は一般式 (1) :



(式中、 $R^1$  は炭素数 2 ~ 20 のアルケニル基を示し、 $R^2$  は炭素数 2 ~ 20 のアルケニル基又は炭素数 1 ~ 20 のアルキル基を示す)

で表わされるジスルフィド、又は

一般式 (2) :



(式中、 $R^1$  は炭素数 2 ~ 20 のアルケニル基を示し、 $R^3$  は水素原子、炭素数 2 ~ 20 のアシル基、リン酸基又はリン脂質基を示す)

で表わされる不飽和アルコール又はそのエステルを有効成分とする抗 HIV 剤、AIDS の予防及び治療剤である。従来の抗 HIV 剤では有効でなかった HIV 持続感染細胞に対して強い増殖抑制作用を有し、AIDS の治療に有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

|    |           |    |             |    |           |    |            |
|----|-----------|----|-------------|----|-----------|----|------------|
| AT | オーストリア    | CS | チェッコスロヴァキア  | KR | 大韓民国      | PL | ポーランド      |
| AU | オーストラリア   | CZ | チェッコ共和国     | KZ | カザフスタン    | PT | ポルトガル      |
| BB | バルバドス     | DE | ドイツ         | LI | リヒテンシュタイン | RO | ルーマニア      |
| BE | ベルギー      | DK | デンマーク       | LK | スリランカ     | RU | ロシア連邦      |
| BF | ブルキナ・ファソ  | ES | スペイン        | LU | ルクセンブルグ   | SD | スーダン       |
| BG | ブルガリア     | FI | フィンランド      | LV | ラトヴィア     | SE | スウェーデン     |
| BJ | ベナン       | FR | フランス        | MC | モナコ       | SI | スロヴェニア     |
| BR | ブラジル      | GA | ガボン         | MG | マダガスカル    | SK | スロヴァキア共和国  |
| BY | ベラルーシ     | GB | イギリス        | ML | マリ        | SN | セネガル       |
| CA | カナダ       | GN | ギニア         | MN | モンゴル      | TD | チャード       |
| CF | 中央アフリカ共和国 | GR | ギリシャ        | MR | モーリタニア    | TG | トーゴ        |
| CG | コンゴ       | HU | ハンガリー       | MW | マラウイ      | UA | ウクライナ      |
| CH | スイス       | IE | アイルランド      | NE | ニジェール     | US | 米国         |
| CI | コート・ジボアール | IT | イタリア        | NL | オランダ      | UZ | ウズベキスタン共和国 |
| CM | カメルーン     | JP | 日本          | NO | ノルウェー     | VN | ヴェトナム      |
| CN | 中国        | KP | 朝鮮民主主義人民共和国 | NZ | ニュージーランド  |    |            |

## 明 細 書

## 抗HIV剤

## 技術分野

本発明は後天性免疫不全症候群（AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome）の予防及び治療に有用な抗HIV（Human Immunodeficiency Virus）剤に関する。

## 背景技術

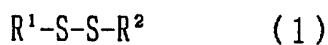
AIDSはHIV感染を原因とする疾患であり、その患者数は1983年に米国で発見されて以来、急速に増加している。かかるAIDSの治療には抗HIV剤であるアジドチミジン（AZT）、ジダノシン（DDI）などが知られている。

しかしながら、AZTは著明な延命効果が認められてはいるものの、副作用として頭痛や胃腸障害、骨髄抑制作用等が発生するという問題がある。また、AZTやDDIはいずれもHIV初感染細胞に対しては著明な増殖抑制効果を示すが、既にHIVが感染した細胞に対しては効果を発揮しないため、AIDS関連症候群の発症予防作用や患者の延命効果を有するが、HIV感染後の細胞を抑制する効果、すなわちAIDSの根本治療には役立たないとされている。

従って、本発明の目的はHIV初感染細胞はもとよりHIV持続感染細胞に対して強い増殖抑制作用を示し、感染後のAIDS治療に有用な抗HIV剤を提供することにある。

## 発明の開示

本発明は次の一般式（1）：



（式中、 $R^1$  は炭素数2～20のアルケニル基を示し、 $R^2$  は炭素数2～20のアルケニル基又は炭素数1～20のアルキル基を示す）

で表わされるジスルフィド、又は

一般式（2）：



（式中、 $R^1$  は炭素数2～20のアルケニル基を示し、 $R^3$  は水素原子、炭素数2～20のアシル基、リン酸基又はリン脂質基を示す）

で表わされる不飽和アルコール又はそのエステルを有効成分とする抗H I V剤に係るものである。

また、本発明は上記一般式(1)又は(2)で表わされる化合物を有効成分とするA I D Sの予防及び治療剤に係るものである。

また、本発明は上記一般式(1)又は(2)で表わされる化合物の抗H I V剤又はA I D Sの予防及び治療剤としての使用に係るものである。

さらに、本発明はH I V持続感染細胞に対して上記一般式(1)又は(2)で表わされる化合物を投与することを特徴とするH I V持続感染細胞の増殖抑制方法に係るものである。

上記一般式(1)又は(2)で表わされる化合物は、H I V初感染細胞だけでなくH I V持続感染細胞に対しても優れた増殖抑制作用を有し、かつ安全性が高いためA I D Sの予防及び治療のために有用である。

#### 図面の簡単な説明

図1は、ジアリルジスルフィド連続投与によるC E M細胞への影響を示す図である。

図2は、ジアリルジスルフィド連続投与によるC E M/L A V細胞への影響を示す図である。

図3は、酢酸アリル単回投与によるC E M細胞への影響を示す図である。

図4は、酢酸アリル単回投与によるC E M/L A V細胞への影響を示す図である。

図5は、アリルアルコール単回投与によるC E M細胞への影響を示す図である。

図6は、アリルアルコール単回投与によるC E M/L A V細胞への影響を示す図である。

図7は、n-酪酸アリル単回投与によるC E M細胞への影響を示す図である。

図8は、n-酪酸アリル単回投与によるC E M/L A V細胞への影響を示す図である。

図9は、n-カプロン酸アリル単回投与によるC E M細胞への影響を示す図である。

図10は、n-カプロン酸アリル単回投与によるC E M/L A V細胞への影響

を示す図である。

図11は、*n*-カプリル酸アリル単回投与によるCEM細胞への影響を示す図である。

図12は、*n*-カプリル酸アリル単回投与によるCEM/LAV細胞への影響を示す図である。

図13は、*n*-カプリン酸アリル単回投与によるCEM細胞への影響を示す図である。

図14は、*n*-カプリン酸アリル単回投与によるCEM/LAV細胞への影響を示す図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

上記一般式(1)又は(2)中、 $R^1$ 及び $R^2$ で示されるアルケニル基としては、炭素数2~20の直鎖又は分岐鎖のアルケニル基、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、3-ブテニル基等が挙げられる。このうち、炭素数2~6のアルケニル基が好ましく、特にアリル基が好ましい。また、 $R^2$ で示されるアルキル基としては、炭素数1~20の直鎖又は分岐鎖のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等が挙げられる。このうち、炭素数1~6のアルキル基が好ましい。また、 $R^3$ で示される炭素数2~20のアシル基としては、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、カプロイル基、カプリル基、カプリノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基等が挙げられる。また $R^3$ がリン酸基である一般式(2)の化合物としては、モノー、ジー又はトリーアルケニルリン酸が挙げられ、 $R^3$ がリン脂質基である一般式(2)の化合物としては、グリセロリン脂質のリン酸残基にアルケニル基が結合した化合物が挙げられる。

一般式(1)のジスルフィドとしては、例えばジアリルジスルフィド、アリルメチルジスルフィド、アリル*n*-プロピルジスルフィド等が挙げられるが、就中、特にジアリルジスルフィドが好ましい。一方、一般式(2)の化合物の中では、脂肪酸アリル、特に飽和脂肪酸アリルが好ましい。

上記ジスルフィド(1)のうち、ジアリルジスルフィドは、例えばニンニク

(*Allium sativum*) の一成分であり、本化合物については、げっ歯類における実験癌に対する抑制効果が報告 (Lee WW et al: Cancer Research 49, 2689-2692, 1989) されているが、抗HIV作用に関する報告例はない。また、このジアリルジスルフィドは文献 (John FB et al: Cancer Research 48, 5937-5940, 1988) によればラットに200mg/kg経口投与しても死亡せず、またニンニクの一成分であることから安全性の高いものである。

上記不飽和アルコール又はそのエステル (2) (以下、不飽和化合物 (2) という) は、既知の化合物であり、常法に従って製造することができ、安全性についても良く知られている。

かかるジスルフィド (1) 及び不飽和化合物 (2) は、後記実施例に示すようにHIV持続感染株として知られているCEM/LAV細胞に対し顕著な抑制効果を示す。その抗HIV作用機構は明らかではないが、HIV遺伝子の転写、複写経路の促進あるいは抑制、即ちTat関連の遺伝子情報の流れに関与してHIVの増殖を抑制しているものと考えられる。更に本発明者は、不飽和化合物 (2) においてR<sup>3</sup> のアシル基の炭素数が増加した場合、HIVに対し直接的な殺生効果が発揮されることを実験的事実として観察している。また、その抑制効果発現に際し、実施例で効果を確認した化合物には構造式上の部分的類似性 -CH=CHCH<sub>2</sub>O-、-CH=CHCH<sub>2</sub>S-又はCH<sub>2</sub>=CH-O-、CH<sub>2</sub>=CH-S-が見られる。従って、薬物が生体に適用された後、代謝変換されてこの部分的類似構造を呈する化合物はHIV抑制効果を発現する可能性がある。

ジスルフィド (1) 又は不飽和化合物 (2) を抗HIV剤又はAIDSの予防及び治療剤としてヒトに投与する場合は、必要に応じて賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、被覆剤、乳化剤、懸濁剤、溶剤、安定化剤、吸収助剤、軟膏基剤等を適宜添加するか、あるいはリポソーム化等を行い常法によって経口投与用、注射投与用、直腸内投与用等の医薬組成物とすることができる。

経口投与用の製剤としては、顆粒、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、ソフトカプセル剤、丸剤、液剤、乳剤、懸濁剤等が；注射投与用の製剤としては、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射、点滴注射用等が；直腸内投与用の製剤としては、坐薬カ

プセル等が好ましい。

投与量は、投与経路、患者の年齢、症状等によって異なるが、通常成人1日当たりジスルフィド(1)又は不飽和化合物(2)として1mg~10gが好ましく、これを1回あるいは数回に分けて投与する。

#### 実施例

次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例1

(1) ジアリルジスルフィドの連続投与による非感染性CEM細胞に対する作用

培養液RPMI-1640(10%FCS含有)中に、CEM細胞を浮遊させ、細胞数 $2.0 \times 10^5$ 個/ml濃度とした。このCEM細胞浮遊液9.9mlを培養瓶中にとり、被検薬ジアリルジスルフィド溶液(0.01%, ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油中に懸濁)0.1mlを加え、37℃、5%CO<sub>2</sub>環境下に培養した。24時間毎にトリパンプルー色素排除試験により生細胞数を測定すると同時に、1200rpmで遠心分離して細胞を回収し、新鮮な培養液と被検薬溶液を加えて培養を続けた。その結果を図1に示す。

(2) ジアリルジスルフィドの連続投与によるHIV持続産生性CEM/LAV細胞に対する作用

上記(1)と同様にCEM/LAV細胞浮遊液を作製し、実験を行った。その結果を図2に示す。

図1及び図2から明らかなように、ジアリルジスルフィドは40μM投与で非感染性CEM細胞に対する増殖抑制作用は弱い、HIV持続産生性CEM/LAV細胞の増殖を完全に抑制した。この結果、ジスルフィド(1)はHIV感染後の細胞の増殖を抑制し、AIDS治療に有用であることがわかる。

なお、ジアリルスルフィド、ジアリルエーテル、ジエチルジスルフィド、ジn-プロピルジスルフィドについて実施例1(2)と同様にしてCEM/LAV細胞に対する影響を調べたが、20~200μM濃度で増殖抑制効果はみられなかった。

実施例2 酢酸アリルの効果：

(1) 単回投与による非感染性CEM細胞に対する影響

培養液RPMI-1640 (10%FCS含有) 中にCEM細胞を浮遊させ、細胞数 $2.0 \times 10^5$  個/ $ml$ 濃度とした。このCEM細胞浮遊液9.9  $ml$ を培養瓶中にとり、被検薬として酢酸アリル溶液 (0.01%POE60硬化ヒマシ油中に懸濁) 0.1  $ml$ を加え、37℃、5%CO<sub>2</sub>環境下で培養した。24時間毎にトリパンプルー色素排除試験により生細胞数を測定し、その結果を図3に示した。

(2) 単回投与によるHIV持続産生性CEM/LAV細胞に対する作用

上記(1)と同様にCEM/LAV細胞浮遊液を作製し、実験を行った。その結果を図4に示す。

図3及び図4から明らかなように被検液、酢酸アリルは40  $\mu M$ 以上の濃度でHIV持続産生性CEM/LAV細胞に対して明らかな細胞増殖の抑制、即ち生細胞の減少による死細胞の増加を示した。一方、非感染性のCEM細胞に対しては用いた量の範囲内で細胞増殖の抑制を示さなかった。

実施例3 アリルアルコールの効果：

被検薬をアリルアルコールとして実施例1と同様の実験を行った。その結果を図5、図6に示す。

図5、図6から明らかなように、アリルアルコール20  $\mu M$ 以上の濃度ではHIV持続産生細胞に対して特異的な増殖抑制の効果を示した。

実施例4 n-酪酸アリルの効果：

被検薬をn-酪酸アリルとして実施例1と同様の実験を行った。その結果を図7、図8に示す。

図7、図8から明らかなように、n-酪酸アリル40  $\mu M$ 以上の濃度ではHIV持続産生細胞に対して特異的な増殖抑制の効果を示した。

実施例5 n-カプロン酸アリルの効果：

被検薬をn-カプロン酸アリルとして実施例1と同様の実験を行った。その結果を図9、図10に示す。

図9、図10から明らかなように、n-カプロン酸アリル80  $\mu M$ 以上の濃度ではHIV持続産生細胞に対して特異的な増殖抑制の効果を示した。

実施例6 n-カプリル酸アリルの効果：

被検薬をn-カプリル酸アリルとして実施例1と同様の実験を行った。その結果を図11、図12に示す。

図11、図12から明らかなように、n-カプリル酸アリル40  $\mu$ M以上の濃度ではHIV持続産生細胞に対して特異的な増殖抑制の効果を示した。

実施例7 n-カプリン酸アリルの効果：

被検薬をn-カプリン酸アリルとして実施例1と同様の実験を行った。その結果を図13、図14に示す。

図13、図14から明らかなように、n-カプリン酸アリル40  $\mu$ M以上の濃度ではHIV持続産生細胞に対して特異的な増殖抑制の効果を示した。

実施例8

下記成分を常法により顆粒化した後、打錠し、次いでフィルムコートしてジアリルジスルフィド20mg含有フィルムコート錠を得た。

|                        |         |
|------------------------|---------|
| ジアリルジスルフィド             | 20 (mg) |
| 合成ケイ酸アルミニウム            | 60      |
| 軽質無水ケイ酸                | 10      |
| 結晶セルロース                | 適量      |
| カルボキシメチルセルロースカルシウム     | 40      |
| ポリビニルピロリドン             | 10      |
| ステアリン酸マグネシウム           | 5       |
| ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート | 5       |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース      | 5       |
| マクロゴール                 | 3       |
| 合 計                    | 250     |

実施例9

下記成分を常法により混合し、硬カプセルに充填してジアリルジスルフィド40mg含有カプセルを得た。

|             |         |
|-------------|---------|
| ジアリルジスルフィド  | 40 (mg) |
| 合成ケイ酸アルミニウム | 適量      |
| 軽質無水ケイ酸     | 20      |

|              |       |
|--------------|-------|
| ステアリン酸マグネシウム | 1 0   |
| 合 計          | 2 0 0 |

## 実施例 1 0

下記成分を常法により顆粒化した後、打錠し、次いで、フィルムコートして酢酸アリル 2 0 mg含有フィルムコート錠を得た。

|                        |          |
|------------------------|----------|
| 酢酸アリル                  | 2 0 (mg) |
| 合成ケイ酸アルミニウム            | 6 0      |
| 軽質無水ケイ酸                | 1 0      |
| 結晶セルロース                | 適量       |
| カルボキシメチルセルロースカルシウム     | 4 0      |
| ポリビニルピロリドン             | 1 0      |
| ステアリン酸マグネシウム           | 5        |
| ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート | 5        |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース      | 5        |
| マクロゴール                 | 3        |
| 合 計                    | 2 5 0    |

## 実施例 1 1

下記成分を常法により混合し、硬カプセルに充填して酢酸アリル 4 0 mg含有カプセルを得た。

|              |          |
|--------------|----------|
| 酢酸アリル        | 4 0 (mg) |
| 合成ケイ酸アルミニウム  | 適量       |
| 軽質無水ケイ酸      | 2 0      |
| ステアリン酸マグネシウム | 1 0      |
| 合 計          | 2 0 0    |

## 産業上の利用可能性

ジスルフィド (1) 及び不飽和化合物 (2) は、H I V初感染細胞だけでなく、H I V持続感染細胞に対して強い増殖抑制作用を有し、A I D Sの治療に有用である。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (1) :



(式中、 $R^1$  は炭素数 2 ～ 20 のアルケニル基を示し、 $R^2$  は炭素数 2 ～ 20 のアルケニル基又は炭素数 1 ～ 20 のアルキル基を示す)

で表わされるジスルフィド、又は

## 一般式 (2) :

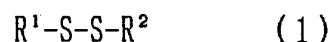


(式中、 $R^1$  は炭素数 2 ～ 20 のアルケニル基を示し、 $R^3$  は水素原子、炭素数 2 ～ 20 のアシル基、リン酸基又はリン脂質基を示す)

で表わされる不飽和アルコール又はそのエステルを有効成分とする抗 HIV 剤。

## 2. 有効成分が、ジアリルジスルフィド又は脂肪酸アリルである請求項 1 記載の抗 HIV 剤。

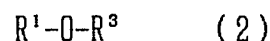
## 3. 一般式 (1) :



(式中、 $R^1$  は炭素数 2 ～ 20 のアルケニル基を示し、 $R^2$  は炭素数 2 ～ 20 のアルケニル基又は炭素数 1 ～ 20 のアルキル基を示す)

で表わされるジスルフィド、又は

## 一般式 (2) :

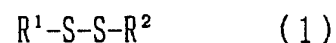


(式中、 $R^1$  は炭素数 2 ～ 20 のアルケニル基を示し、 $R^3$  は水素原子、炭素数 2 ～ 20 のアシル基、リン酸基又はリン脂質基を示す)

で表わされる不飽和アルコール又はそのエステルを有効成分とする AIDS の予防及び治療剤。

## 4. 有効成分が、ジアリルジスルフィド又は脂肪酸アリルである請求項 3 記載の AIDS の予防及び治療剤。

## 5. 一般式 (1) :



(式中、 $R^1$  は炭素数 2 ～ 20 のアルケニル基を示し、 $R^2$  は炭素数 2 ～ 20

のアルケニル基又は炭素数 1 ～ 20 のアルキル基を示す)

で表わされるジスルフィド、又は

一般式 (2) :

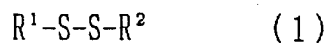


(式中、 $R^1$  は炭素数 2 ～ 20 のアルケニル基を示し、 $R^3$  は水素原子、炭素数 2 ～ 20 のアシル基、リン酸基又はリン脂質基を示す)

で表わされる不飽和アルコール又はそのエステルは抗 HIV 剤としての使用。

6. 有効成分が、ジアリルジスルフィド又は脂肪酸アリルである請求項 5 記載の抗 HIV 剤としての使用。

7. 一般式 (1) :



(式中、 $R^1$  は炭素数 2 ～ 20 のアルケニル基を示し、 $R^2$  は炭素数 2 ～ 20 のアルケニル基又は炭素数 1 ～ 20 のアルキル基を示す)

で表わされるジスルフィド、又は

一般式 (2) :



(式中、 $R^1$  は炭素数 2 ～ 20 のアルケニル基を示し、 $R^3$  は水素原子、炭素数 2 ～ 20 のアシル基、リン酸基又はリン脂質基を示す)

で表わされる不飽和アルコール又はそのエステルの AIDS の予防又は治療剤としての使用。

8. 有効成分が、ジアリルジスルフィド又は脂肪酸アリルである請求項 7 記載の AIDS の予防又は治療剤としての使用。

9. HIV 持続感染細胞に対して一般式 (1) :



(式中、 $R^1$  は炭素数 2 ～ 20 のアルケニル基を示し、 $R^2$  は炭素数 2 ～ 20 のアルケニル基又は炭素数 1 ～ 20 のアルキル基を示す)

で表わされるジスルフィド、又は

一般式 (2) :



(式中、 $R^1$  は炭素数 2 ～ 20 のアルケニル基を示し、 $R^3$  は水素原子、炭素数 2 ～ 20 のアシル基、リン酸基又はリン脂質基を示す)

で表わされる不飽和アルコール又はそのエステルを投与することを特徴とする HIV 持続感染細胞の増殖抑制方法。

10. 投与する化合物がジアリルジスルフィド又は脂肪酸アリルである請求項 9 記載の増殖抑制方法。

図 1

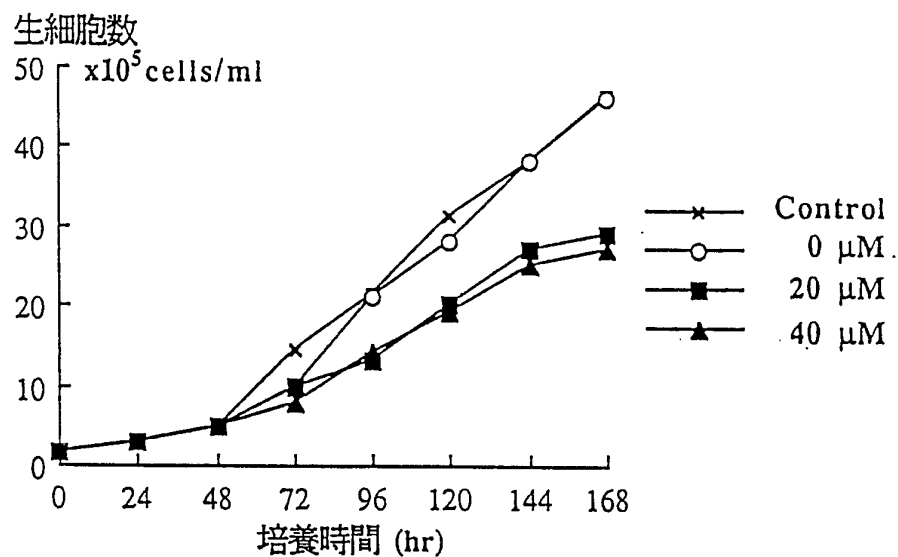


図 2 ✓

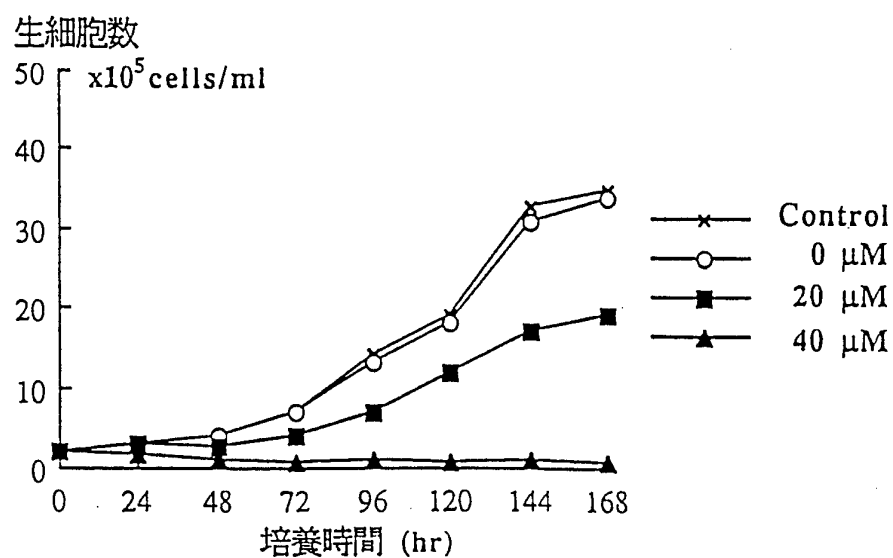


図 3

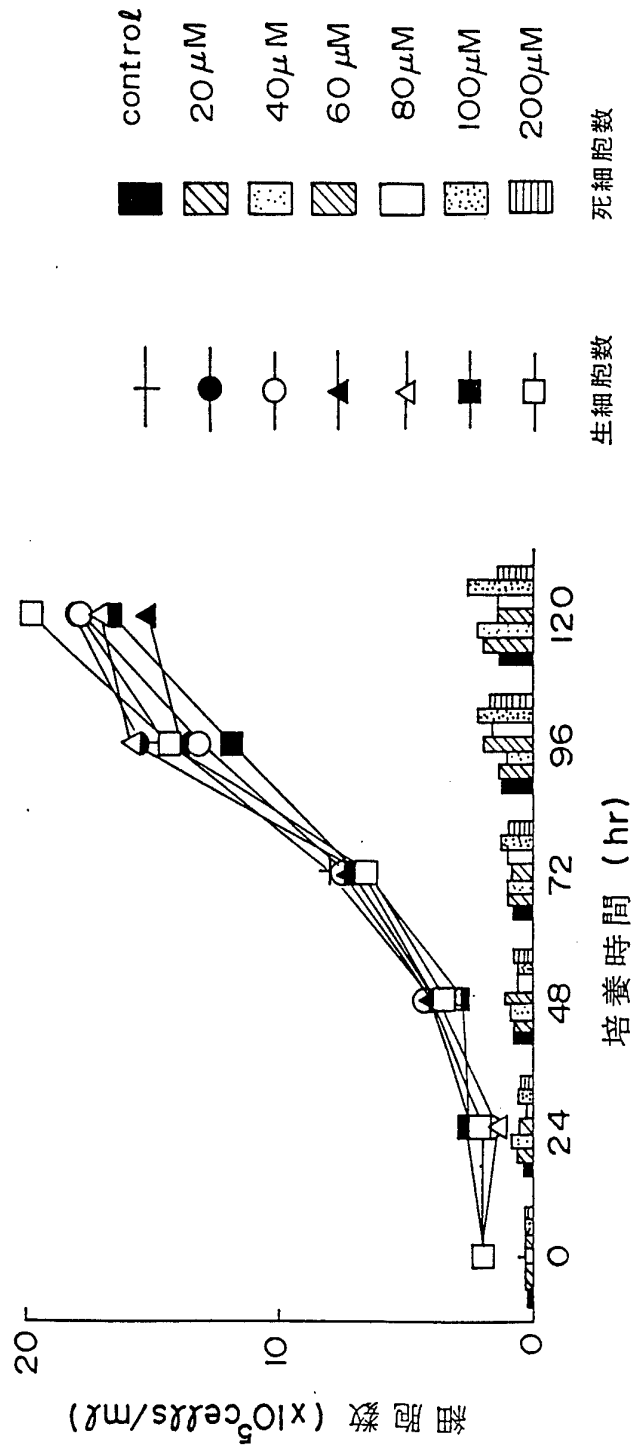


図 4

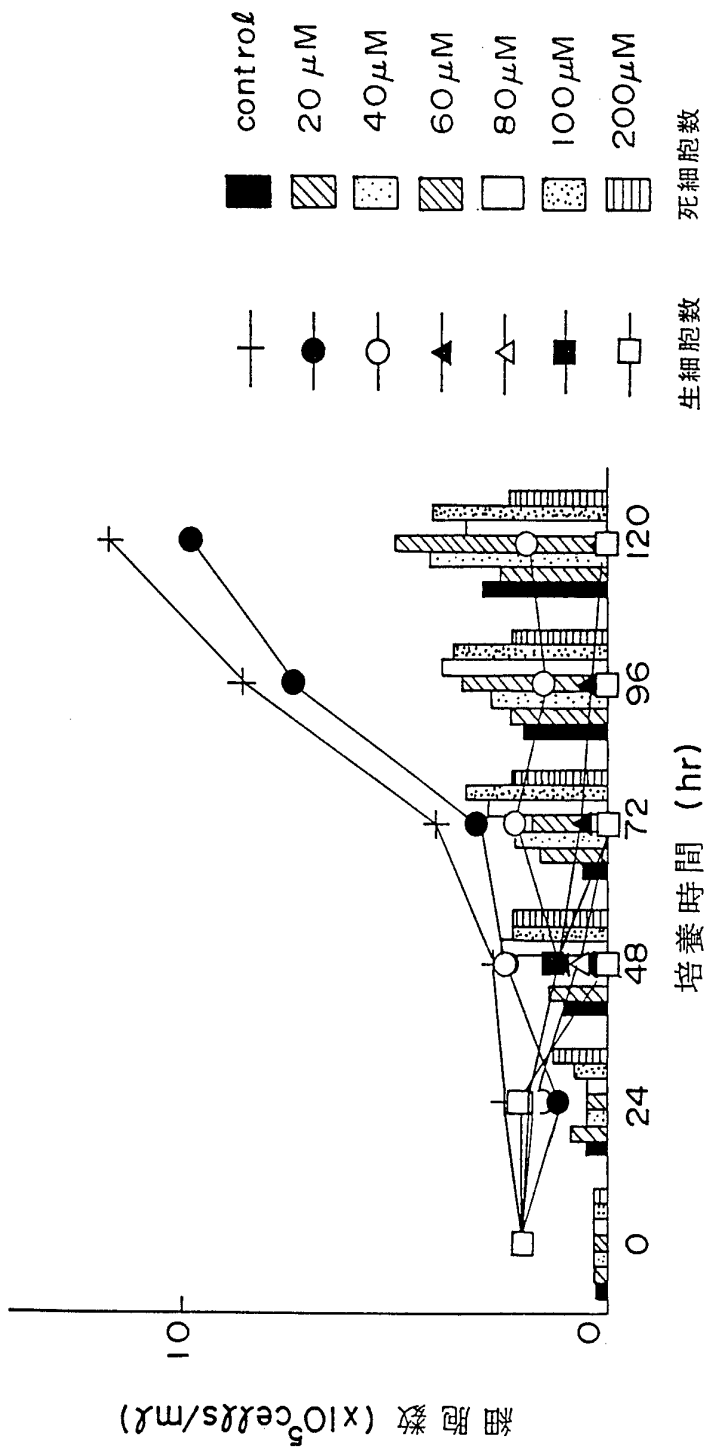


図 5

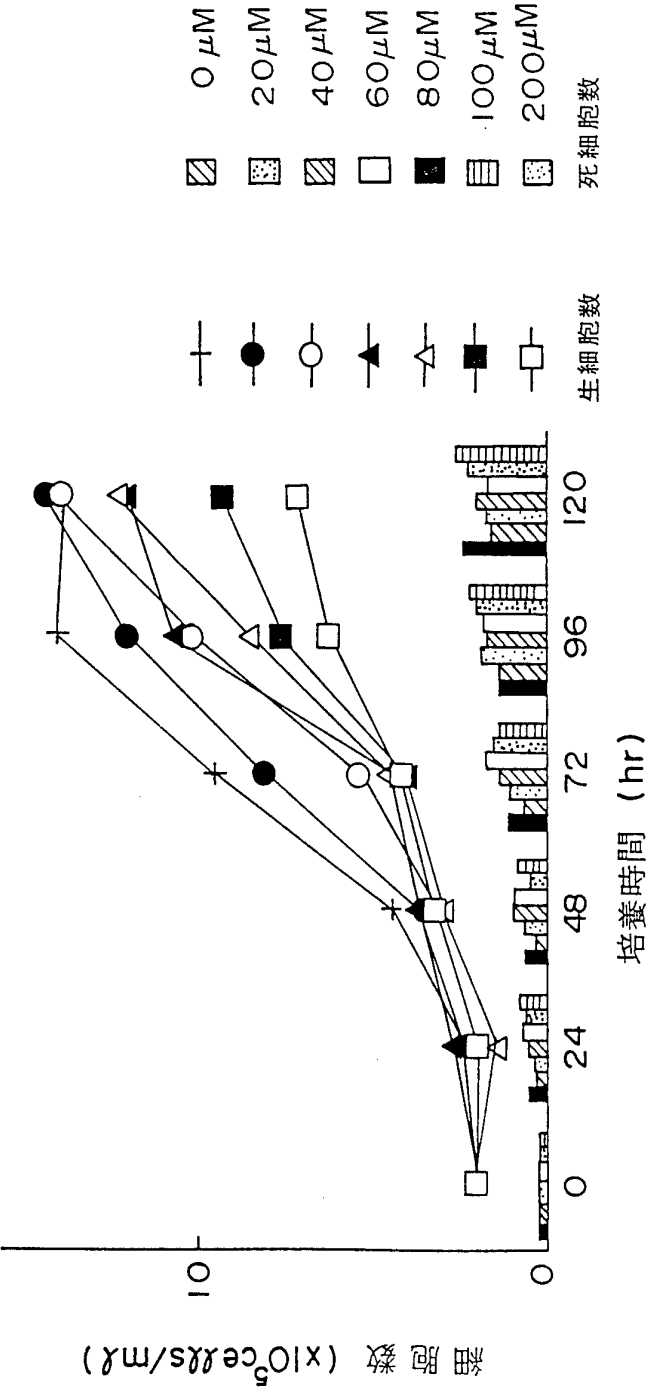
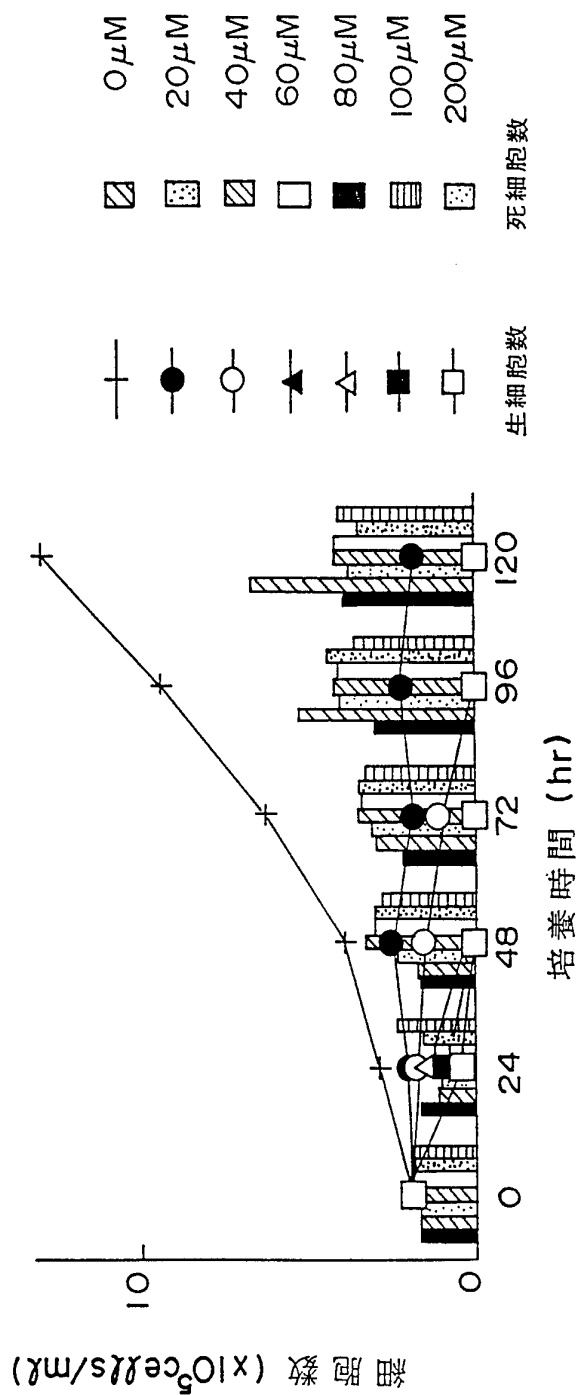


図 6



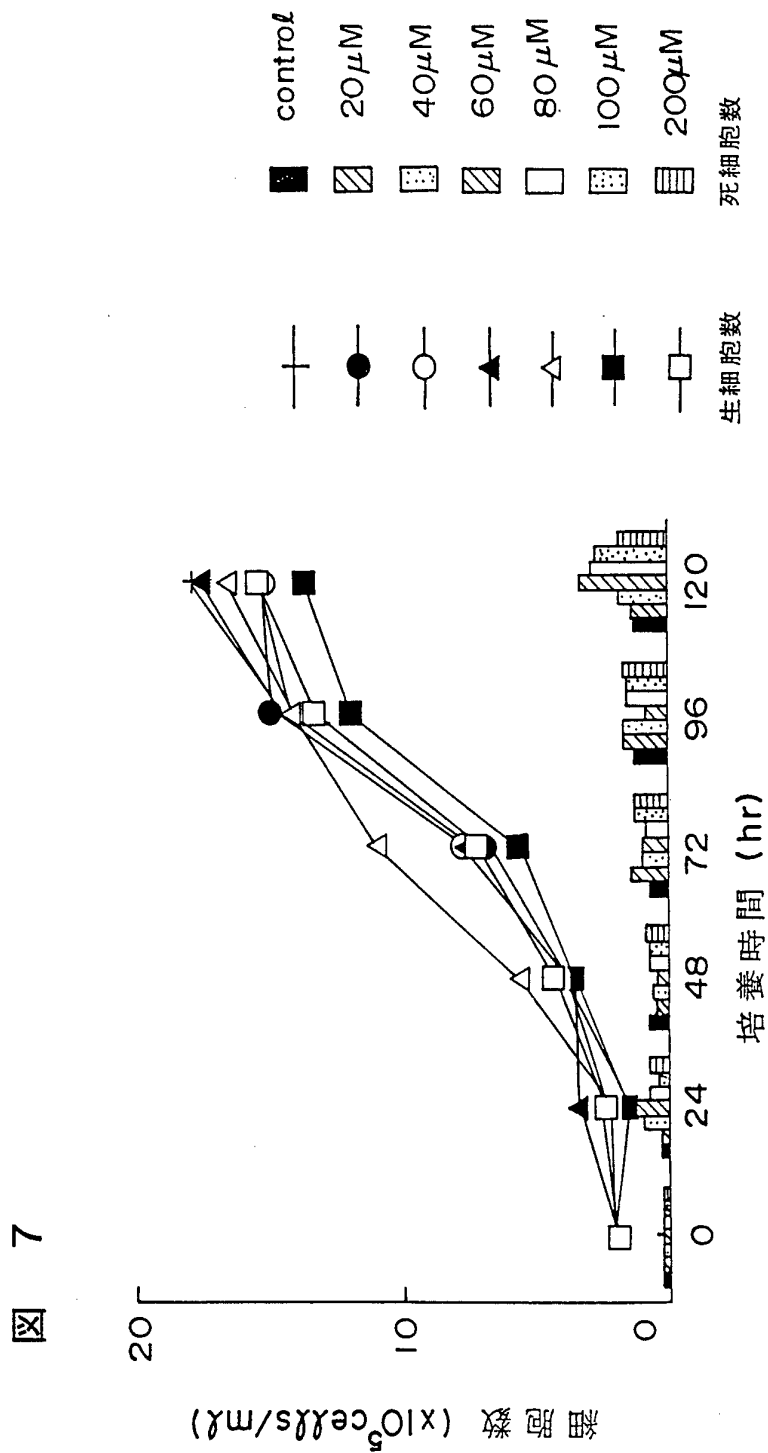


図 8

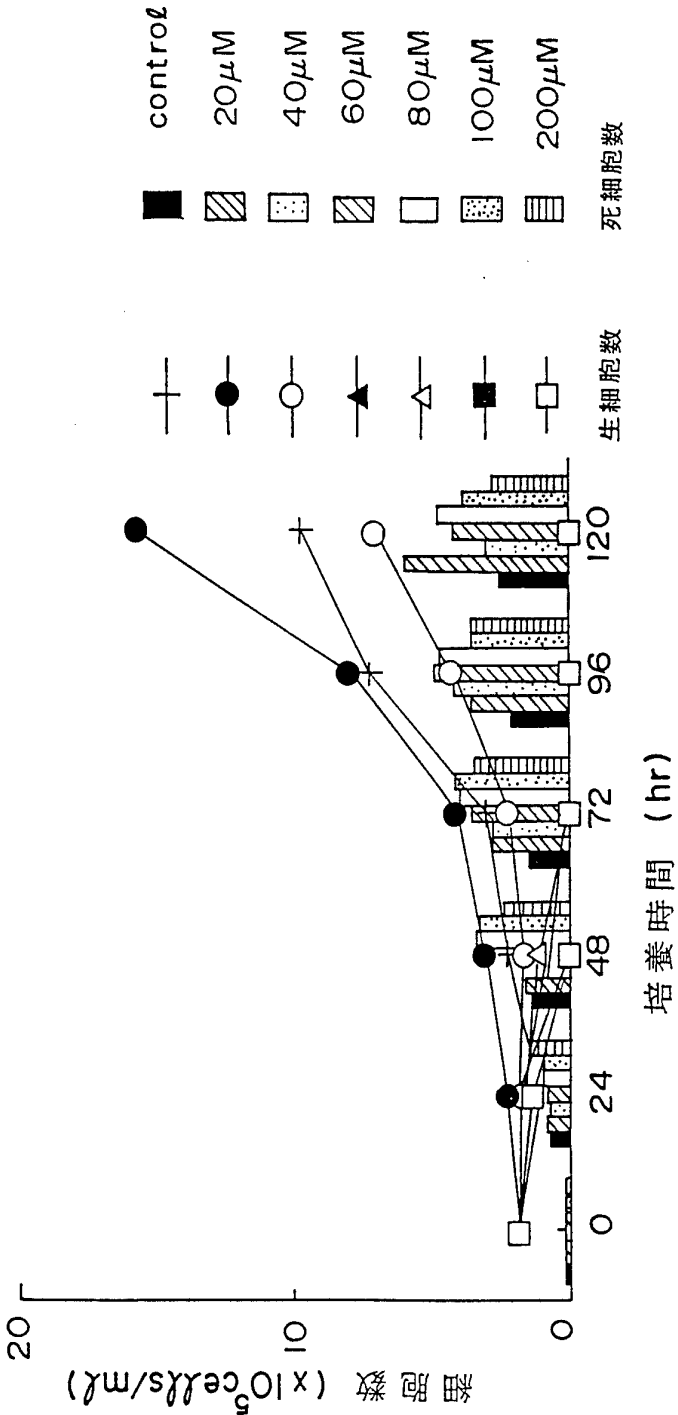


図 9

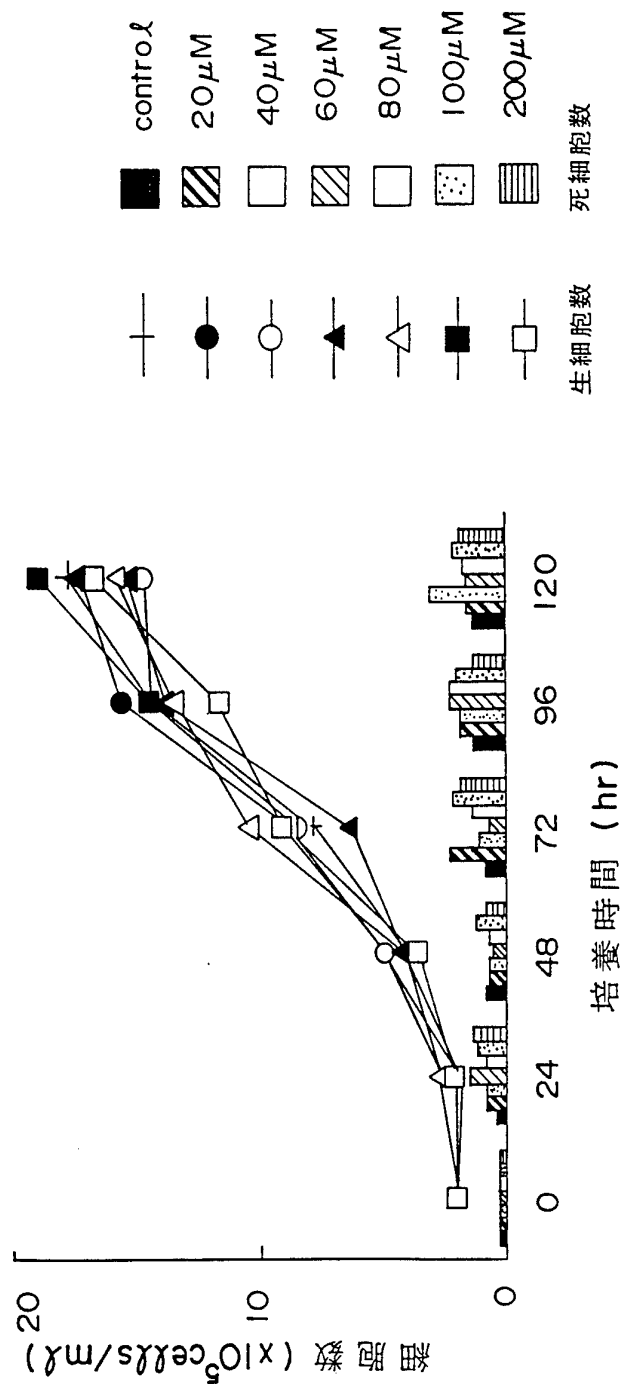


図 10

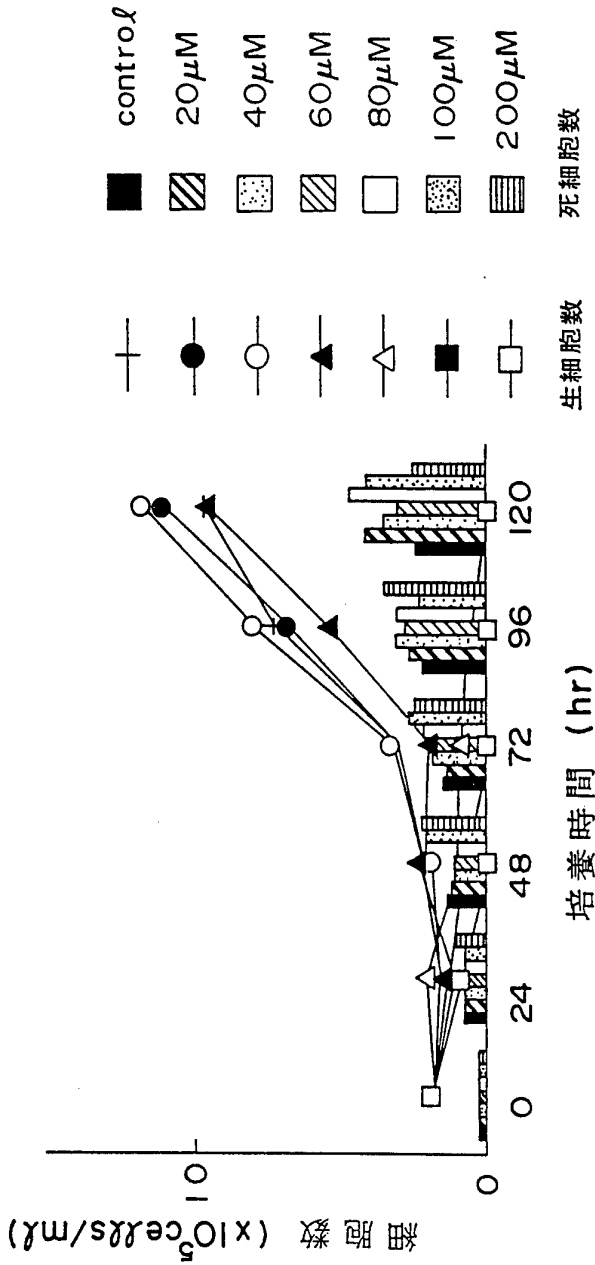
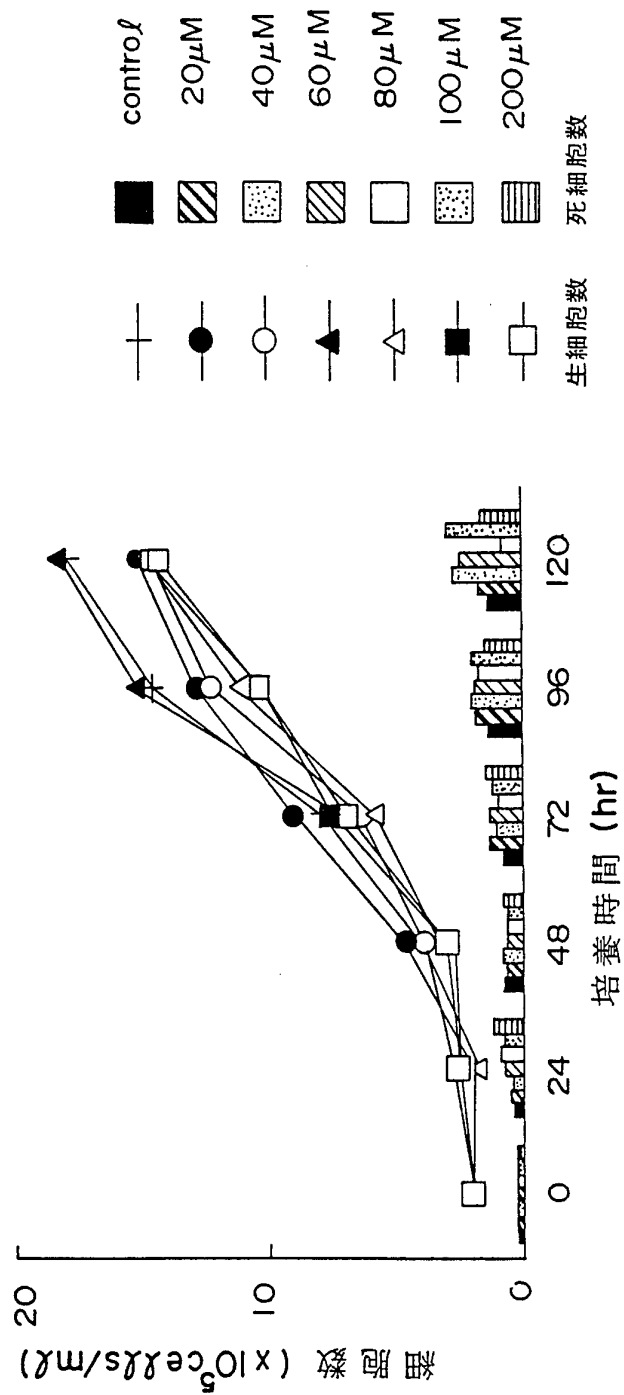


図 11



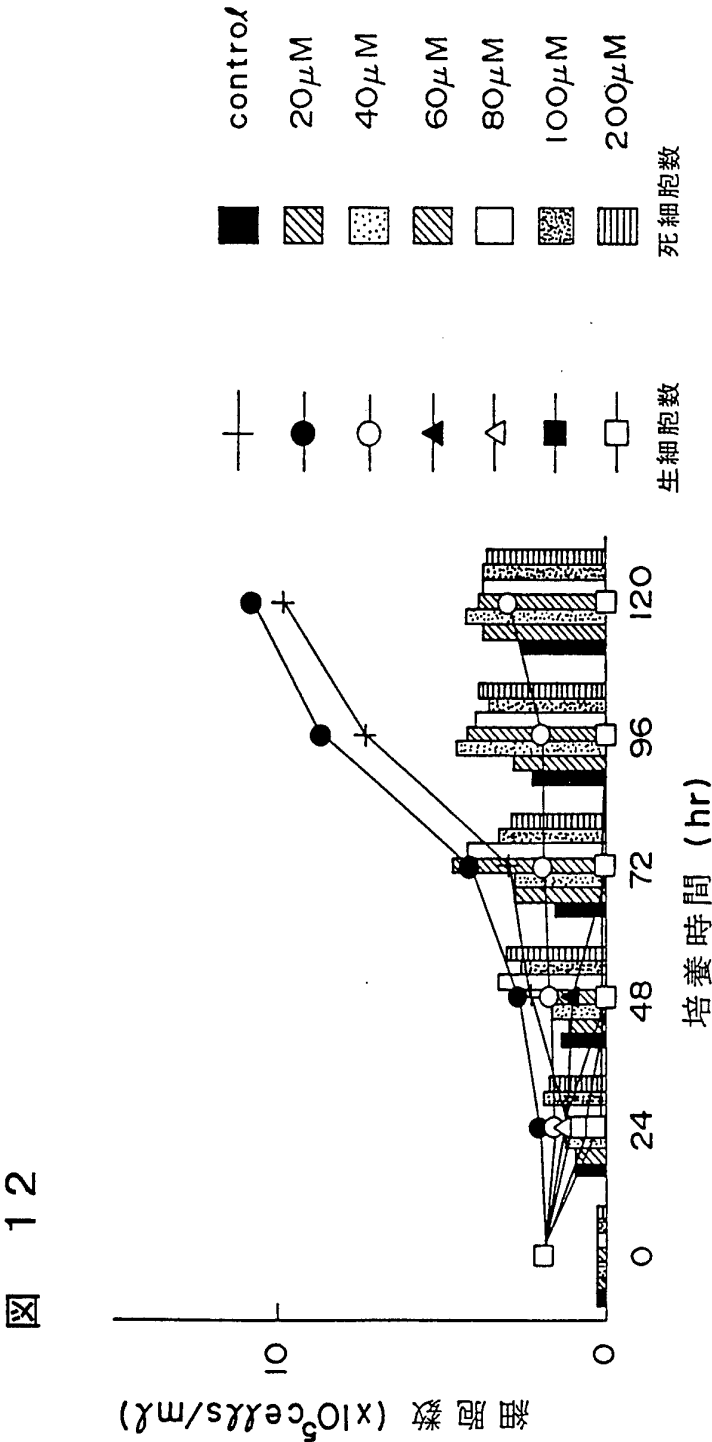


図 13

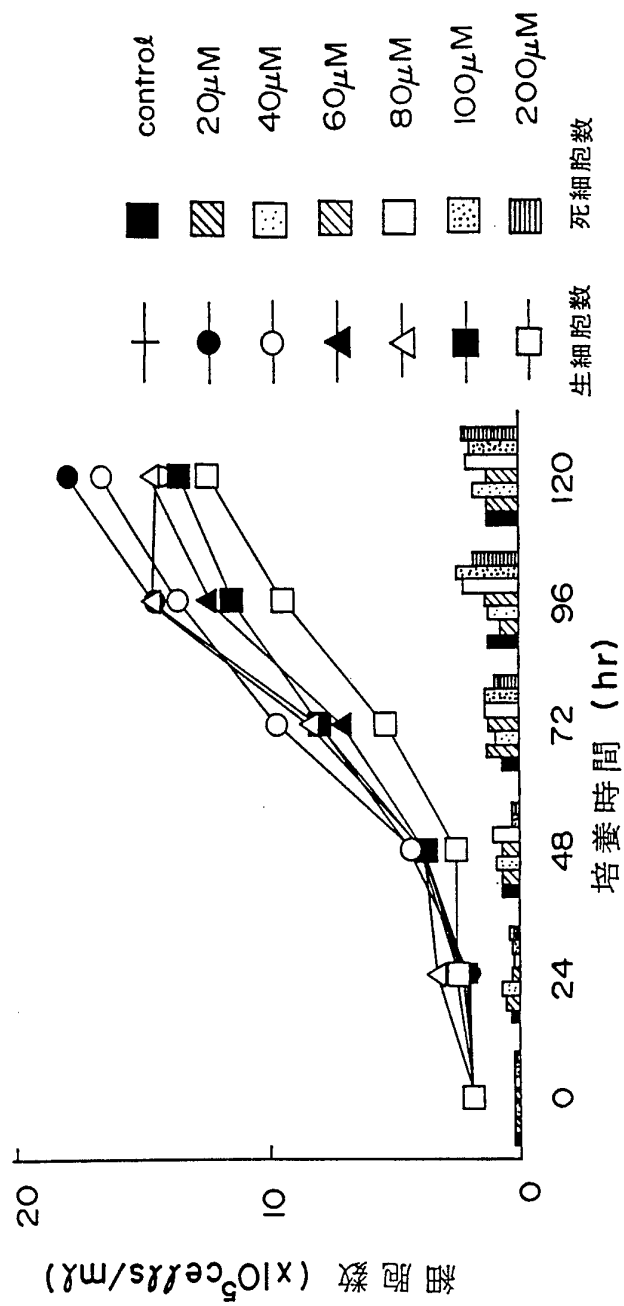
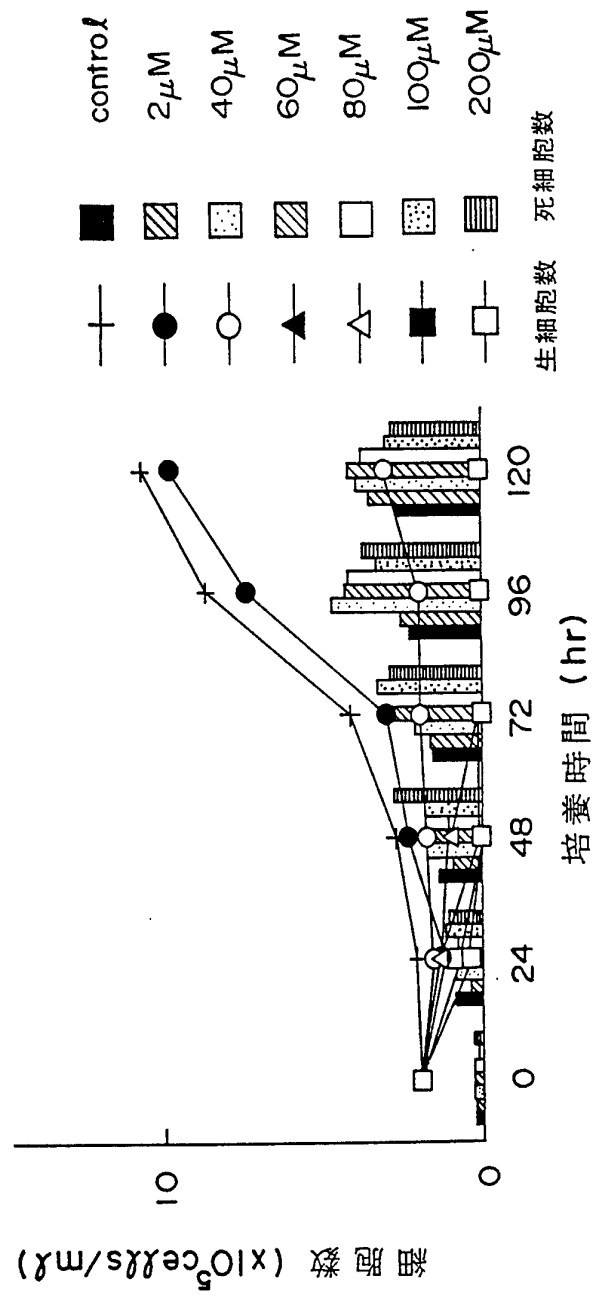


図 14



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00981

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>5</sup> A61K31/045, A61K31/105, A61K31/22,  
A61K31/23, A61K31/66

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>5</sup> A61K31/045, A61K31/105, A61K31/22,  
A61K31/23, A61K31/66

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                   | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X,Y       | JP, A, 63-264509 (Sanyo Chemical Industries, Ltd.),<br>November 1, 1988 (01. 11. 88), (Family: none)                                 | 1, 3, 5, 7, 9         |
| X,Y       | JP, A, 4-502167 (Medafor1),<br>April 16, 1992 (16. 04. 92),<br>& FR, A, 2653117 & EP, A, 448697<br>& FR, A, 2658185 & WO, A, 91/0502 | 1, 3, 5, 7, 9         |
| X,Y       | US, A, 5070107 (LIDAK PHARM),<br>December 3, 1991 (03. 12. 91),<br>& WO, A, 90/13288                                                 | 1, 3, 5, 7, 9         |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
October 1, 1993 (01. 10. 93)

Date of mailing of the international search report  
October 26, 1993 (26. 10. 93)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office  
Facsimile No.

Authorized officer  
Telephone No.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                            |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                            |                  |
| Int. Cl <sup>5</sup> A61K31/045, A61K31/105, A61K31/22,<br>A61K31/23, A61K31/66                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                            |                  |
| B. 調査を行った分野                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                            |                  |
| 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                            |                  |
| Int. Cl <sup>5</sup> A61K31/045, A61K31/105, A61K31/22,<br>A61K31/23, A61K31/66                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                            |                  |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                            |                  |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                            |                  |
| C. 関連すると認められる文献                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                            |                  |
| 引用文献の<br>カテゴリー*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                          | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| X.Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | JP, A, 63-264509 (三洋化成工業株式会社)<br>1. 11月. 1988 (01. 11. 88), (ファミリーなし)                                                      | 1.3,5,7,9        |
| X.Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | JP, A, 4-502167 (メダフオール)<br>16. 4月. 1992 (16. 04. 92)<br>&FR, A, 2653117 &EP, A, 448697<br>&FR, A, 2658185 &WO, A, 91/0502 | 1.3,5,7,9        |
| X.Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | US, A, 5070107 (LIDAK PHARM)                                                                                               | 1.3,5,7,9        |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                            |                  |
| * 引用文献のカテゴリー<br>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの<br>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの<br>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)<br>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献<br>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの<br>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの<br>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの<br>「&」 同一パテントファミリー文献 |                                                                                                                            |                  |
| 国際調査を完了した日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 国際調査報告の発送日                                                                                                                 |                  |
| 01. 10. 93                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 26.10.93                                                                                                                   |                  |
| 名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/JP)<br>郵便番号100<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 特許庁審査官 (権限のある職員)<br>穴 吹 智 子 ㊞                                                                                              | 4 C 8 4 1 3      |
| 電話番号 03-3581-1101 内線                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                            | 3453             |

C (続き). 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                         | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|-----------------------------------------------------------|------------------|
|                 | <p>3. 12月. 1991 (03. 12. 91)<br/>&amp;WO. A. 90/13288</p> |                  |