

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4104666号
(P4104666)

(45) 発行日 平成20年6月18日(2008.6.18)

(24) 登録日 平成20年4月4日(2008.4.4)

(51) Int. Cl. F 1
C 0 7 K 7/64 (2006.01) C O 7 K 7/64
A 6 1 K 38/00 (2006.01) A 6 1 K 37/02
A 6 1 P 31/14 (2006.01) A 6 1 P 31/14

請求項の数 3 (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平10-528488
(86) (22) 出願日 平成9年12月23日(1997.12.23)
(65) 公表番号 特表2001-507016(P2001-507016A)
(43) 公表日 平成13年5月29日(2001.5.29)
(86) 国際出願番号 PCT/FR1997/002404
(87) 国際公開番号 W01998/028328
(87) 国際公開日 平成10年7月2日(1998.7.2)
審査請求日 平成16年7月12日(2004.7.12)
(31) 優先権主張番号 96/15954
(32) 優先日 平成8年12月24日(1996.12.24)
(33) 優先権主張国 フランス(FR)

(73) 特許権者
ローン・ブーラン・ロレ・ソシエテ・アノ
ニム
フランス・エフー92160アントニイ・
アベニューレイモンドアロン20
(74) 代理人
弁理士 小田島 平吉
(74) 代理人
弁理士 小田嶋 平吾
(72) 発明者 バリエール, ジヤン・クロード
フランス・エフー91400ピユレシユー
ルイベツト・リュマクスエルンスト24
(72) 発明者 バシアルデ, ジョルジュ
フランス・エフー94320テイエ・リュ
モレバ59

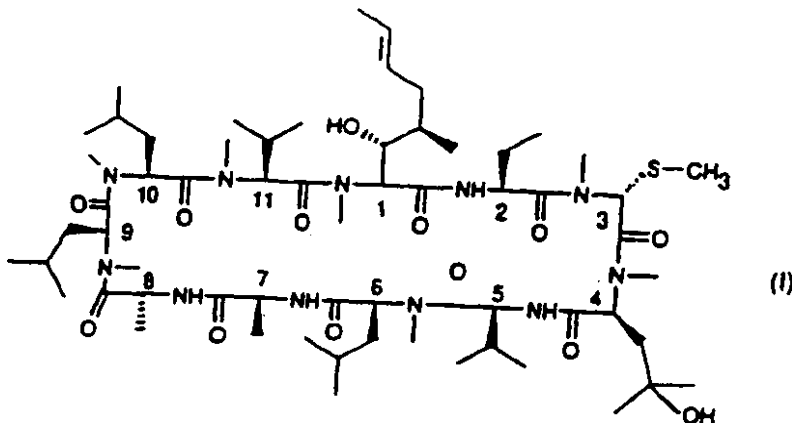
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 サイクロスポリン誘導体、その製造及びそれを含有する製薬学的組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：



で表されるサイクロスポリン誘導体。

【請求項2】

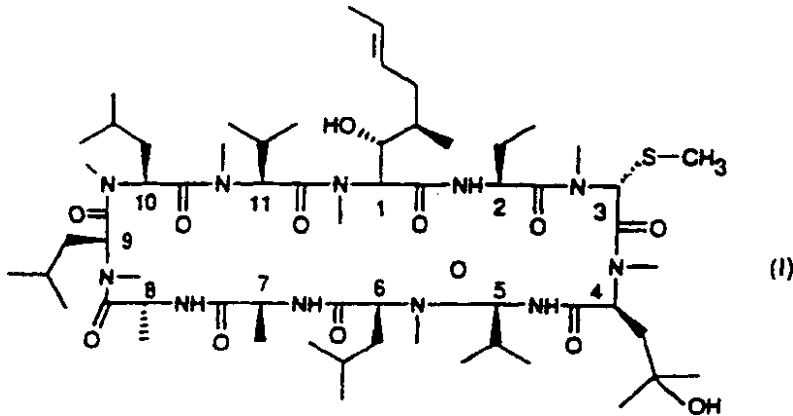
純粋形態で、またはあらゆる適合し且つ製薬学的に許容しうる希釈剤もしくは添加剤と組み合わせて、そして/または別の抗ウイルス、免疫調節もしくは抗微生物有効成分と組み合わせて請求項1記載のサイクロスポリン誘導体を含有することを特徴とする抗レトロウイルス用製薬学的組成物。

【請求項3】

請求項1のサイクロスポリン誘導体及び抗-レトロウイルス活性が知られている少なくとも1つの他の薬剤を含んでなることを特徴とする、相乗作用を示す抗レトロウイルス用組み合わせ組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明は式：



10

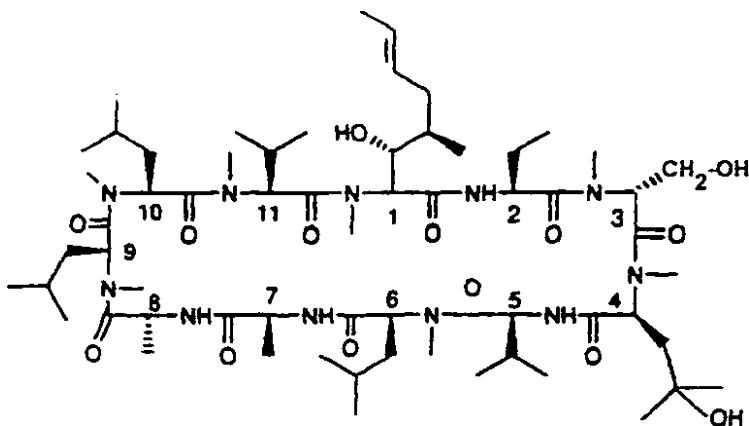
のサイクロスポリン誘導体及びその製造及びそれを含有する製薬学的組成物に関する。この誘導体はレトロウイルス感染、より具体的にはエイズ（後天性免疫不全症候群）及び関連症候群 [ARC（エイズ関連症候群）] の処置及び/または予防に有用である。それは非常に弱く免疫反応を抑制するという利点を示す。

20

3位で修飾されたサイクロスポリン誘導体が以前に欧州特許EP 194,972中に免疫抑制薬として記述されている。

種々に修飾されたサイクロスポリン誘導体、特に誘導体 [4'-ヒドロキシ-MeLeu]⁴-サイクロスポリンが以前に欧州特許EP 484281中及びEur. J. Immunol., 17, 1359 (1987)中に記述されている。これらの誘導体はエイズの処置に有用であり、そして免疫抑制薬ではない。

抗-HIV-1活性を有する式：



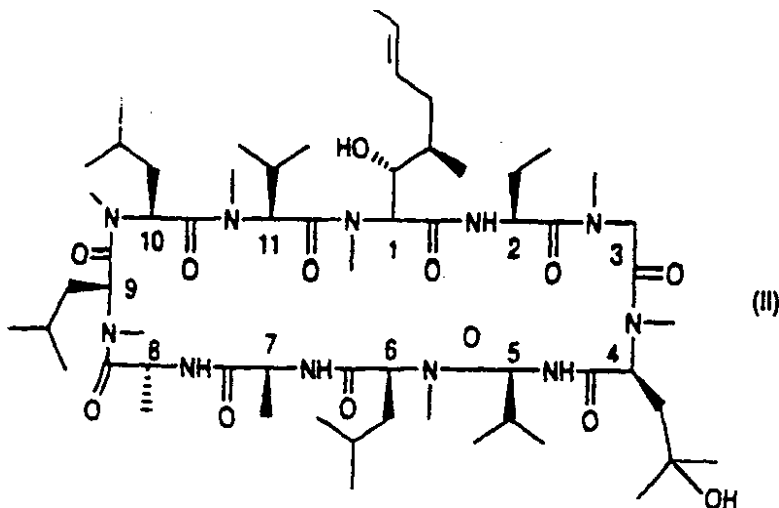
30

のサイクロスポリン誘導体がBioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 6(1), 23-26 (1996)中に記述されている。

40

今回、式(I)のサイクロスポリン誘導体はその強力な活性及びその非常に弱く免疫反応を抑制する性質のために特に有益であることが見いだされた。

本発明により、式：



10

の[4'-ヒドロキシ-MeLeu]⁴-サイクロスポリン誘導体の活性型とジメチルジスルフィドの反応により式(I)の生成物を得ることができる。

一般式(II)のサイクロスポリンの活性型は3位のサルコシンで活性化された形態を意味すると理解される。この活性型は好ましくはインサイチューで調製される。通例、有機金属誘導体(特に、例えば、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドまたは混合物のようなリチウム誘導体)での処理により不活性雰囲気下で活性化を実施する。

-78ないし0の間の温度で炭化水素(例えば、ヘキサン)またはエーテル(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくはt-ブチルメチルエーテル)のような有機溶媒中でジメチルジスルフィドの添加を都合よく実施する。好ましくは窒素下で操作を実施する。

20

欧州特許出願EP 484, 281中に記述されたように式(II)の[4'-ヒドロキシ-MeLeu]⁴-サイクロスポリン誘導体を調製することができる。

必要な場合、結晶化またはクロマトグラフィーのような物理的方法により式(I)の新規なサイクロスポリン誘導体を精製することができる。

本発明の新規なサイクロスポリン誘導体はレトロウイルス疾患、より具体的にはエイズ及び関連症候群の予防及び処置に特に有用である。予防は特にHIVウイルスにさらされている患者、特に初感染後の数カ月または数年の間に疾病を発症する危険を呈する症状のない血液陽性者の処置を意味すると理解される。

30

本発明の生成物はいかなる細胞毒性または細胞分裂抑制の作用もない濃度で抗-レトロウイルス活性を示す。

Pauwells等、J. Virol. Meth., 20, 309(1988)及びO. Schwartz等、AIDS Research and Human Retroviruses, 4(6), 441-48(1988)により記述され、そしてJ. F. Mayaux等、Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 91, 3564-68(1994)により引用された技術において式(I)の生成物の活性は示されている。これらの技術において、活性濃度の平均は70または50 nM(IC₅₀)である。

以下の実施例は本発明を例示する。

40

実施例 RPR 127933(試験MOC 3752 バッチMOC 3753)

[(R)-メチルチオ-Sar]³-[4'-ヒドロキシ-MeLeu]⁴-サイクロスポリンAを以下の方法により調製する:

(ナトリウムで前もって蒸留した)330 cm³のテトラヒドロフラン中の(水素化カルシウムで前もって蒸留した)25.2 cm³のジイソプロピルアミンの約-10の温度に冷却し且つ窒素下の溶液にヘキサン中1.6 M溶液のn-ブチルリチウム111 cm³を20分にわたって添加し、温度を0に保つ。混合物を0で20分間攪拌し、次に約-78の温度に冷却する。このようにして得られた溶液を前もって約-78の温度に冷却した290 cm³のテトラヒドロフラン中14.45 gの[4'-ヒドロキシ-MeLeu]⁴-サイクロスポリンAの溶液上にトランスファーチューブ(transfer

50

t u b e) により窒素下で移し、温度を約 - 6 8 に保つ。得られた混合物を約 - 7 6 の温度で 2 0 分間攪拌し、次に、ヘキサン中 1 . 6 M 溶液の n - ブチルリチウム 5 2 c m³ を 1 0 分にわたって添加する。攪拌を 3 0 分間続け、次に 2 2 c m³ のジメチルジスルフィドを 1 0 分にわたって添加し、温度を約 - 7 5 に保つ。混合物を約 - 7 8 の温度で 2 時間次に 0 で 1 8 時間攪拌する。3 0 0 c m³ の蒸留水及び 3 7 c m³ の 3 6 % 塩酸水の混合物をゆっくりと反応混合物上に注ぎ、次に、沈降により混合物を分離する。水相を 2 0 0 c m³ のジエチルエーテルで洗浄する。有機抽出物を合わせ、1 0 0 c m³ の飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、約 4 0 の温度で減圧下 (2 . 7 k P a) で濃縮する。

得られた固体を 2 0 0 c m³ のペンタン中に研和し、濾過し、ペンタンで洗浄し、次にシリカカラム (0 . 0 4 - 0 . 0 6 3 m m) でフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、溶出を勾配 (1 c m³ 段階で 5 0 0 c m³ の容量当たり、0 ないし 1 5 % アセトン / 1 0 0 - 8 5 % 酢酸エチル) を用いて実施し、3 5 c m³ の画分を集める。期待される生成物を含む画分を合わせ、約 4 0 の温度で減圧下 (2 . 7 k P a) で濃縮して固体を得、それを 2 0 c m³ のペンタン中に研和する。濾過後に 2 g の [(R) - メチルチオ - S a r]³ - [4 ' - ヒドロキシ - M e L e u]⁴ - サイクロスポリン A を約 1 4 0 で融解する白色固体の形態で得る。

¹H N . M . R . スペクトル (4 0 0 M H z , C D C l₃ , p p m 単位の) : 1 . 2 7 (d , J = 7 H z , 3 H , 8 C H₃) , 1 . 3 7 (d , J = 7 . 5 H z , 3 H , 7 C H₃) , 1 . 6 4 (d , J = 5 H z , 3 H , 1 の C H₃) , 1 . 6 5 から 1 . 8 0 まで及び 2 . 4 1 (それぞれ m t 及び d d , J = 1 5 及び 6 . 5 H z , 各 1 H , 4 C H₂) , 2 . 1 7 (s , 3 H , S C H₃) , 2 . 4 7 (m t , 1 H , 5 C H) , 2 . 7 1 , 3 . 1 3 , 3 . 1 8 , 3 . 2 7 , 3 . 4 6 及び 3 . 5 2 (6 s , それぞれ 6 H , 3 H , 3 H , 3 H 及び 3 H , 7 N C H₃) , 3 . 7 0 (d , J = 6 . 5 H z , 1 H , 1 の O H) , 3 . 7 8 (m t , 1 H , 1 C H) , 4 . 5 6 (m t , 1 H , 7 C H) , 4 . 6 7 (t , J = 9 H z , 1 H , 5 C H) , 4 . 8 6 (m t , 1 H , 8 C H) , 5 . 0 0 (d d , J = 9 及び 6 H z , 1 H , ロイシンの C H) , 5 . 0 5 から 5 . 1 5 まで (m t , 2 H , 2 C H 及びロイシンの C H) , 5 . 1 5 (d , J = 1 1 H z , 1 H , 1 1 C H) , 5 . 2 5 から 5 . 4 0 まで (m t , 2 H , C H = C H) , 5 . 4 5 (t , J = 6 . 5 H z , 1 H , 4 C H) , 5 . 5 2 (d , J = 6 H z , 1 H , 1 C H) , 5 . 7 2 (d d , J = 1 0 . 5 及び 4 H z , 1 H , ロイシンの C H) , 5 . 7 5 (s , 1 H , 3 C H) , 7 . 1 6 (d , J = 8 H z , 1 H , 8 の C O N H) , 7 . 5 2 (d , J = 9 H z , 1 H , 5 の C O N H) , 7 . 6 5 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H , 7 の C O N H) , 7 . 9 4 (d , J = 9 . 5 H z , 1 H , 2 の C O N H) 。特許 E P 4 8 4 , 2 8 1 中に記述された方法により [4 ' - ヒドロキシ - M e L e u]⁴ - サイクロスポリン A を調製することができる。

本発明は、場合によりエイズの処置または抗ウイルス薬、免疫調節剤もしくは抗微生物剤を意図する、必要な場合、塩形態、純粋形態あるいは 1 つもしくはそれより多い適合し且つ製薬学的に許容しうる希釈剤もしくは添加剤または別の抗 - レトロウイルス薬との組み合わせの形態の式 (I) の生成物を含む製薬学的組成物にも関する。

本発明の組成物は例えば HIV のようなレトロウイルスに感染した細胞を存続し続けることができ、従って、感染した細胞の死亡率を減少することによりすでに感染した患者においてエイズへの進行を減らすかまたはその重さを下げることができる。組成物を経口的に、非経口的に、直腸にまたはエアロゾルで用いることができる。

免疫不全を示す及び / またはレトロウイルスに感染した患者において製薬学的組成物を治療的または予防的に用いることができる。もちろん、これらの組成物の組成は免疫反応を抑制された患者の消化系の特定の場合に適している。

経口投与のための固体組成物として錠剤、丸剤、硬質 (h a r d) ゼラチン、カプセル剤、散剤または顆粒剤を用いることができる。これらの組成物では、本発明の活性生成物をショ糖、ラクトースまたは澱粉のような 1 つまたはそれより多い不活性希釈剤または添加

10

20

30

40

50

剤と混合する。

これらの組成物は希釈剤以外の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムのような滑剤、または制御された放出を意図する被覆を含んでなることができる。

経口投与のための液体組成物として、水または流動パラフィンのような不活性希釈剤を含有する製薬学的に許容しうる溶液、懸濁剤、乳剤、シロップ剤及びエリキシル剤を用いることができる。また、これらの組成物は希釈剤以外の物質、例えば湿潤剤、甘味料または香料製品も含んでなることができる。

非経口投与のための組成物は乳剤または滅菌溶液であってもよい。溶媒またはビヒクルとしてプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、特にオリーブ油、または注入可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルを用いることができる。

10

また、これらの組成物は添加剤、特に湿潤剤、等張化剤 (i s o t o n i z i n g)、乳化剤、分散剤及び安定剤も含むことができる。

滅菌をいくつかの方法で、例えば細菌フィルターを用いて、放射線照射によりまたは加熱により実施することができる。また、それらを使用時に滅菌水またはあらゆる他の注入可能な滅菌した媒質中に溶解することができる滅菌した固体組成物の形態で調製することができる。

直腸投与による組成物は座薬または直腸投与カプセルであり、それらは有効成分に加えてココアバター、半合成グリセリドまたはポリエチレングリコールのような賦形剤を含有する。

また、組成物はエーロゾルであってもよい。液体エーロゾルの形態での使用のためには、組成物は安定な滅菌した溶液または使用時に非発熱性 (a p y r o g e n i c) 滅菌水、食塩水もしくはあらゆる他の製薬学的に許容しうるビヒクル中に溶解される固体組成物であってもよい。直接吸入されることを意図する乾式エーロゾルの形態での使用のためには、有効成分を細かく分割し、30ないし80 μm の粒度を有する水溶性固体希釈剤またはビヒクル、例えばデキストラン、マンニトールまたはラクトースと合わせる。

20

ヒト治療法では、医師が予防または治療処置により、そして年齢、体重、感染の段階及び処置される患者に特異的な他の因子により最も適切と考える薬用量学を決定する。通例、投与量は成人に対して経口経路により5ないし30 mg / kg の間である。

さらに、式 (I) のサイクロスポリン誘導体がレトロウイルスに関して活性がある他の抗ウイルス薬と組み合わせられる場合に相乗作用を表すことが示された。本発明は式 (I) のサイクロスポリン誘導体及びレトロウイルスに関して活性が知られている有効成分を含む相乗作用を示す組み合わせにも関する。

30

組み合わせることができるレトロウイルスに関して活性が知られている薬剤は、薬理学的処置の種類並びに遺伝子及び細胞またはアンチセンス治療のような代替りの処置の種類の方で、一般式 (I) のサイクロスポリン誘導体に関して適合し且つ不活性である薬剤から選択される。限定を含まずに、様々な治療の種類を構成するこれらの薬剤は、例えば、ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター (N R T I) 及び非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター (N N R T I) [ジドブジン (A Z T)、ジダノシン (D D I)、ジデオキシシチジン (D D C)、d 4 T、リバビリン、3 T C、ネビラピン等] から、[例えば、サキナビル (S a q u i n a v i r)、リトナビル (R i t o n a v i r)、インジナビル (I n d i n a v i r) 及びネルフィナビル (N e l f i n a v i r) のような] プロテアーゼインヒビター、[A R 1 7 7 のような] インテグラーゼインヒビターから、[例えば、R e v M 1 0 のような] r e v タンパク質のインヒビターのような H I V 複製の調節タンパク質を標的とする治療遺伝子インヒビター、または [例えば、D I B A s のような] ヌクレオキープシドインヒビターから、[G E M 9 2、G P I - 2 A 等のような] 例えばアンチセンスのもののような全ての H I V のうちの特定のメッセンジャー R N A 転写産物を標的とするインヒビターから、[ヒドロキシ尿素のような] 細胞の d N T P のモジュレーターファミリーのインヒビターから、[T N F のような] サイトカインインヒビターから、[T 2 0、S P C - 3 等のような] H I V の侵入のインヒビターから、そして [H I V A C - 1 e、A L V A C 等のような] バイオテクノロジー及び [R G - 8 3 9 4 のよ

40

50

うな]免疫反応に関して作用する化合物の両方によりワクチン方法に用いられる治療の種類を構成する薬剤から選択される。

特に、本発明のサイクロスポリン誘導体はAZT、ddI (DDI?)及びサスキナビル(Sasquinavir)と組み合わせられる場合に特に有益な相乗作用を示す。

場合により製薬学的に許容しうる賦形剤の存在下で、そのような組み合わせを含んでなる製薬学的組成物も本発明の範囲内に入る。

以下の実施例は本発明の組成物を例示する。

実施例

経口経路により投与することができ、そして以下の組成を有する製剤を調製する：

[(R) - メチルチオ - S a r] ³ - [4 ' - ヒドロキシ - M e L e u] ⁴ -	
サイクロスポリン A	2 5 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	3 m g
アシドソール (A c i d s o l)	1 5 m g
コロイドシリカ	2 m g
ラクトース	1 3 0 m g

フロントページの続き

- (72)発明者 カリー, ジャン - クリストフ
フランス・エフ 9 2 1 9 0 ムードン・リュデブープリエ 1 5
- (72)発明者 エベール, ミシエル
フランス・エフ 9 4 5 1 0 ラクーアンブリ・リコロベールシユマン 8
- (72)発明者 ファイロシユ, ブルノ
フランス・エフ 9 4 0 0 0 クルテイル・アベニユードサンテユール 9
- (72)発明者 ミニヤニ, セルジユ
フランス・エフ 9 2 2 9 0 シヤトネマラブリ・アベニユードロピンソン 1 4

審査官 新留 豊

- (56)参考文献 特開平 0 5 - 2 0 8 9 9 6 (J P , A)
特開昭 6 1 - 2 1 2 5 9 9 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
C07K 1/00 - 14/825
A61K 38/00 - 38/58
REGISTRY(STN)
CA/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS(STN)