

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11)特許番号

特許第3057226号
(P3057226)

(45)発行日 平成12年6月26日(2000.6.26)

(24)登録日 平成12年4月21日(2000.4.21)

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

A 6 1 K 31/7024

A 6 1 K 31/7024

A 6 1 P 33/02

A 6 1 P 33/02

// C 0 7 H 13/04

C 0 7 H 13/04

請求項の数2(全 5 頁)

(21)出願番号

特願平9-277656

(22)出願日

平成9年10月9日(1997.10.9)

(65)公開番号

特開2000-63396(P2000-63396A)

(43)公開日

平成12年2月29日(2000.2.29)

審査請求日

平成9年12月15日(1997.12.15)

(73)特許権者 397076659

琉球大学長

沖縄県中頭郡西原町字千原1番地

(72)発明者 野中 薫雄

沖縄県那覇市首里石嶺町4-58 医官宿

舎A-202

(74)代理人

100059258

弁理士 杉村 暁秀 (外8名)

審査官

中木 亜希

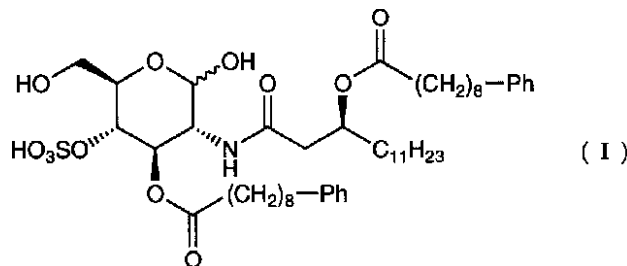
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 グルコピラノース誘導体を有効成分とするリーシュマニア症治療剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)

【化1】



で示される2-デオキシ-2-[(3S)-(9-フェニルノナノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ-3-O-(9-フェニルノナノイル)-4-O-スルホ-D-グルコピラノースまたはその非毒性塩を有効成分とするリーシュマニア原虫に起因する疾患の予防およ

び/または治療剤。

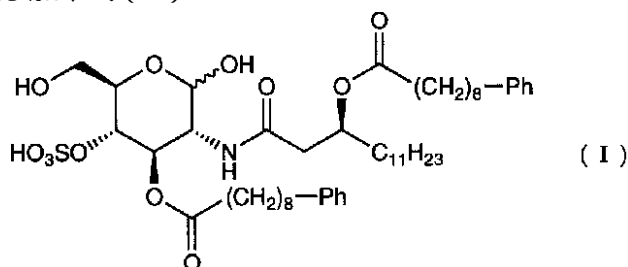
【請求項2】 リーシュマニア原虫に起因する疾患がリーシュマニア症である請求項1記載の予防および/または治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、式(I)

【化2】



で示される2-デオキシ-2-[(3S)-(9-フェニルノナノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ-3-O-(9-フェニルノナノイル)-4-O-スルホ-D-グルコピラノースまたはその非毒性塩を有効成分とするリーシュマニア症の予防および/または治療剤に関する。

【0002】

【発明の背景】リーシュマニア症は、吸血性昆虫であるサシチョウバエが媒介するリーシュマニア原虫によって惹起される人獣共通寄生虫性疾患である。現在ではインド、中国、地中海などの旧大陸、中南米の新大陸の主に発展途上国に広く分布し、全世界でも約1200万~1400万人の患者がいると推定されている感染症であり、WHOが取り組むべき6大疾患の1つとされている。リーシュマニア症は、臨床的に内臓型、皮膚型、皮膚粘膜型の3つのタイプに大別されるが、その中でも、特に内臓型リーシュマニア症は治療せずに放置すれば死に至る重篤な疾患である。

【0003】リーシュマニア原虫に感染した場合1~2週間から数ヶ月の潜伏期間を経て発病する。その症状はそれぞれのタイプにより異なり、内臓型リーシュマニア症では発熱、倦怠感、体重減少、貧血、脾臓や肝臓の腫れ、リンパ節の腫れなどの症状が現れる。また白血球が減少して他の感染症に弱くなり、全身が衰弱していく。皮膚粘膜型リーシュマニア症は粘膜と皮膚との境界から侵されて、次第に周囲の軟骨が破壊されていく。顔面、

容貌が著しく破壊され、ときには鼻中隔が侵されて鼻が落ちてしまうこともある。皮膚型リーシュマニア症は体の露出部分にしこり、ときに潰瘍ができる。これまでに見たことのないような斑点、盛り上がり皮膚に生じる痛みは伴わない。

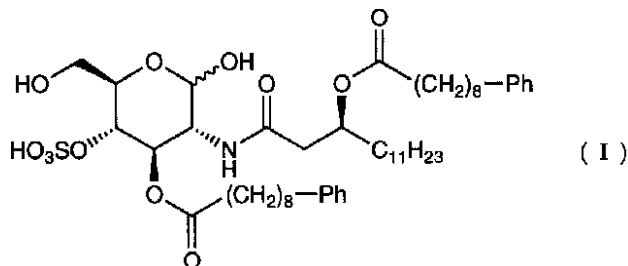
【0004】

【従来の技術】このようなリーシュマニア症の治療剤としては、例えば、アンポテリシンB (Amphotericin B)、ブレオマイシン (Bleomycin)、インターロイキン2 (Interleukin 2)、インタフェロン (Interferon)、ペンタミジン (Pentamidine) 等のさまざまな薬物が使用されている (Koff A. B. et al, J. Ame. Acad. Dermatol, 31, 693 (1994) 参照)。そのなかでも、アンチモン製剤が特效薬であることが知られている。また、リボポリサッカライド (LPS) がリーシュマニア病原原虫に起因する細胞死に効果があることも報告されている (Jacques, M., Eur. J. Immunol., 17, 203, (1987) 参照)。

【0005】しかし、これらの薬剤はいずれも強い副作用を有するため、その使用に関しては、医師の細心の注意が必要である。従って、リーシュマニア症に対して選択的に作用することによって、より有効性が高く、かつより安全性が高い薬剤の開発が望まれている。

【0006】本発明に用いられる化合物、式(I)

【化3】



で示される2-デオキシ-2-[(3S)-(9-フェニルノナノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ-3-O-(9-フェニルノナノイル)-4-O-スルホ-D-グルコピラノースおよびその非毒性塩(以下、本発明化合物と略記する。)はリピッドA様の活性を有し、免疫賦活作用(マクロファージ活性化作用、B細胞

幼若化作用、非特異的抗体産生作用、細胞性免疫賦活作用等)および抗腫瘍作用(インタフェロン誘導活性、インターロイキン産生活性、TNF誘導作用等)を有することが特公平4-74359号に開示されている。また、本発明化合物の種々の非毒性塩が特開平6-41175号に開示されている。しかしながら、本発明化合物のリーシュマニ

ア症に対する作用については全く報告されていない。

【0007】

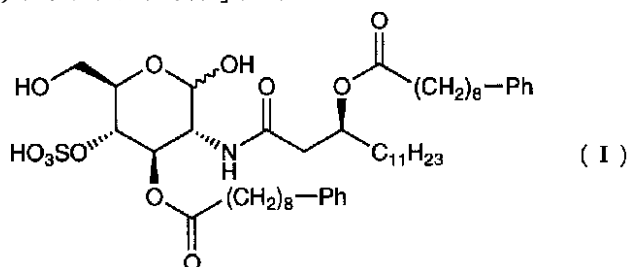
【発明の目的】本発明者らは、リーシュマニア症の予防および/または治療に対して有効に作用し、かつ安全性が高い化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、式(I)で示される2-デオキシ-2-[(3S)-(9-フェニルノナノイルオキシ)テトラデカノイル]アミ

ノ-3-O-(9-フェニルノナノイル)-4-O-スルホ-D-グルコピラノースおよびその非毒性塩が目的を達成することを見出した。

【0008】

【発明の開示】本発明は、式(I)

【化4】



で示される2-デオキシ-2-[(3S)-(9-フェニルノナノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ-3-O-(9-フェニルノナノイル)-4-O-スルホ-D-グルコピラノースまたはその非毒性塩を有効成分とするリーシュマニア症の予防および/または治療剤に関する。

【0009】[塩]式(I)で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属(ナトリウム、カリウム、等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン等)の塩が挙げられる。また、式(I)で示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

【0010】

【本発明化合物の製造方法】本発明化合物の製造方法は、特公4-74359号、とりわけ実施例1(c)に詳しく記載されている。また、本発明化合物の種々の非毒性塩についても、特開平6-41175号の実施例2、3、5および6にナトリウム塩の製造方法が、実施例4にトリス(ヒドロキシメチル)メチルアンモニウム塩の製造方法が詳しく記載されている。

【0011】

【毒性】本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。例えば、2-デオキシ-2-[(3S)-(9-フェニルノナノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ-3-O-(9-フェニルノナノイル)-4-O-スルホ-D-グルコピラノース・ナトリウム塩の場合、S

D系雌雄ラットの静脈内投与において、LD₅₀値が60~70mg/kgであった。

【0012】

【医薬品への適用】本発明化合物は、ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、リーシュマニア症、の予防および/または治療に有用である。式(I)で示される本発明化合物、その非毒性の塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与(好ましくは、静脈内投与)されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0013】本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補

助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

【0014】本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性および/または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（登録商標）等がある。また、無菌の水性と非水性の溶液剤、懸濁剤および乳濁剤を混合して使用してもよい。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通する過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0015】

- ・ 2 - デオキシ - 2 - [(3 S) - (9 - フェニルノナノイルオキシ) テトラデカノイル] アミノ - 3 - O - (9 - フェニルノナノイル) - 4 - O - スルホ -
- D - グルコピラノース・ナトリウム塩 5.00g
- ・ 55%エタノール 100ml

【実施例】以下、実施例により本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0016】実施例1：リーシュマニア感染マウスに対する効果

[実験方法] BALB/cマウスの尾根部にL. amazonensisを接種し、L. amazonensis感染マウスを作製し、感染後6週間経過したマウスを用いた。この感染したマウスを以下の4群に分け、感染病巣（尾根部）を経時的に写真撮影し、その効果を皮膚病巣部の縮小度をもって検討した。皮膚病巣部の縮小度は潰瘍もしくは結節の長径を測定し、投与前を100として8週間後の大きさを以下の計算式で算出した。また、その結果を表1に示した。

【0017】A群（コントロール群）：溶解液（55%エタノール・4.5%グルコース液）のみを週2回8週間病巣局所注射

B群（コントロール群）：溶解液（55%エタノール・4.5%グルコース液）のみを週2回8週間腹腔内注射

C群（局注群）：本発明化合物のナトリウム塩を溶解液で溶解したものを30mg/kg週2回8週間病巣局所注射

D群（腹腔内注射群）：本発明化合物のナトリウム塩を溶解液で溶解したものを30mg/kg週2回8週間腹腔内注射

【0018】皮膚病巣部縮小度 = 投与8週間後病巣の長径 / 投与前病巣の長径 × 100

【0019】

【表1】

| グループ | 平均病巣縮小度 |
|------|-------------|
| A | 220.5 (n=7) |
| B | 289.3 (n=8) |
| C | 138.9 (n=7) |
| D | 178.5 (n=6) |

表1から、本発明化合物がリーシュマニア感染症マウスの感染病巣を効果的に縮小することがわかった。また、グループCのうち3例は皮膚病巣を完治していた。

【0020】

【製剤例】製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、1mlずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中50mgの活性成分を含有するアンプル100本を得た。

フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl.7, DB名)

A61K 31/7024

A61P 33/02

C07H 13/04

CA(STN)

CAOLD(STN)

CAPLUS(STN)

REGISTRY(STN)