

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4110347号
(P4110347)

(45) 発行日 平成20年7月2日(2008.7.2)

(24) 登録日 平成20年4月18日(2008.4.18)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/7072 (2006.01) A 6 1 K 31/7072
A 6 1 K 31/513 (2006.01) A 6 1 K 31/513
A 6 1 K 45/00 (2006.01) A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 31/18 (2006.01) A 6 1 P 31/18

請求項の数 7 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願平11-315670	(73) 特許権者	000207827
(22) 出願日	平成11年11月5日(1999.11.5)		大鵬薬品工業株式会社
(65) 公開番号	特開2001-131075(P2001-131075A)		東京都千代田区神田錦町1-27
(43) 公開日	平成13年5月15日(2001.5.15)	(74) 代理人	100065215
審査請求日	平成16年5月25日(2004.5.25)		弁理士 三枝 英二
		(74) 代理人	100076510
			弁理士 掛樋 悠路
		(74) 代理人	100086427
			弁理士 小原 健志
		(74) 代理人	100090066
			弁理士 中川 博司
		(74) 代理人	100094101
			弁理士 館 泰光
		(74) 代理人	100099988
			弁理士 斎藤 健治

最終頁に続く

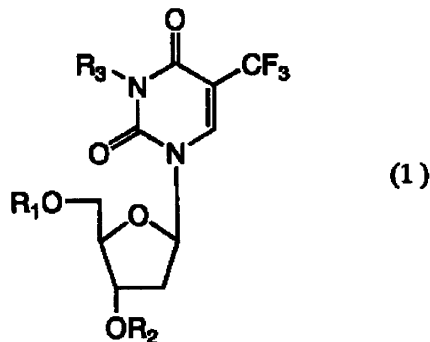
(54) 【発明の名称】 抗H1V剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式

【化1】



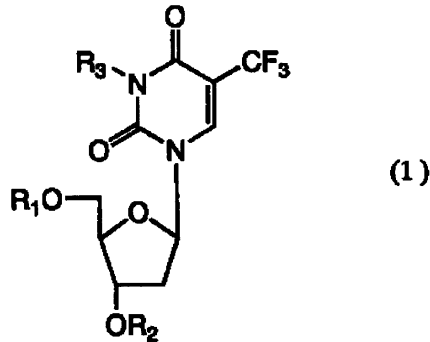
〔式中、R₁及びR₂は、同一又は異なって、水素原子、アシル基、低級アルキル基、アルコキシ低級アルキル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、トリフェニルメチル基、ベンジルオキシ低級アルキル基、テトラヒドロフリロキシ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、トリ置換シリル基、ジ置換リン酸基、ベンジル基又はベンゾイル基を示す。ここで、該トリ置換シリル基又はジ置換リン酸基における3個又は2個の置換基は、低級アルキル基、フェニル基及びベンジ

ル基からなる群から選ばれる置換基であって、互いに同一でも異なっても良い。R₃は、水素原子、テトラヒドロフリル基又はベンゾイル基を示す。R₁及びR₂で示されるベンジル基は、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していても良い。また、R₁、R₂及びR₃で示されるベンゾイル基は、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していても良い。)で表される化合物からなる群から選ばれる少なくとも一種のトリフルリジン及びその誘導体を有効成分とする抗HIV剤。

【請求項2】

(a) 一般式

【化2】



〔式中、R₁及びR₂は、同一又は異なって、水素原子、アシル基、低級アルキル基、アルコキシ低級アルキル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、トリフェニルメチル基、ベンジルオキシ低級アルキル基、テトラヒドロフリロキシ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、トリ置換シリル基、ジ置換リン酸基、ベンジル基又はベンゾイル基を示す。ここで、該トリ置換シリル基又はジ置換リン酸基における3個又は2個の置換基は、低級アルキル基、フェニル基及びベンジル基からなる群から選ばれる置換基であって、互いに同一でも異なっても良い。R₃は、水素原子、テトラヒドロフリル基又はベンゾイル基を示す。R₁及びR₂で示されるベンジル基は、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していても良い。また、R₁、R₂及びR₃で示されるベンゾイル基は、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していても良い。〕で表される化合物からなる群から選

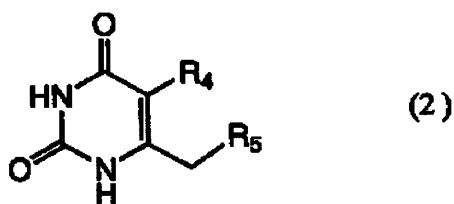
ばれる少なくとも一種のトリフルリジン及びその誘導体、及び

(b) (i) 6 - アミノ - 5 - プロモウラシル、6 - アミノチミン、6 - アミノ - 5 - クロロウラシル、3 - シアノ - 2, 6 - ジヒドロキシピリジン、アシクロチミジン及びこれらの化合物の薬学的に許容される塩からなる群から選ばれる少なくとも一種

又は

(ii) 一般式

【化3】



〔式中、R₄は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基又は低級アルキル基を示す。R₅は、低級アルキル基、イミノ基、水酸基、ヒドロキシメチル基、メタンスルホニル

10

20

30

40

50

オキシ基、アミノ基及びニトロ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していても良い、窒素原子を1～3個含有する4～8員の複素環基；窒素原子上の水素原子が低級アルキル基で置換されていても良いアミノチオ基；窒素原子上の水素原子が低級アルキル基若しくはシアノ基で置換されていても良いグアニジノ基；低級アルキルアミノ基；窒素原子上の水素原子が低級アルキル基で置換されていても良いアミノ基；基-CH₂N(Ra)(Rb)（ここで、Ra及びRbは同一又は異なって水素原子若しくは低級アルキル基を示すか、又はRa及びRbはこれらが結合している窒素原子と一緒にあってピロリジン環を形成しても良い）；基-NH-(CH₂)_m-Z（ここで、Zは窒素原子上の水素原子が低級アルキル基で置換されていても良いアミノ基若しくはシアノ基を示し、mは0～3の整数を示す）；基-NRc(CH₂)_n-OH（ここで、Rcは水素原子若しくは低級アルキル基を示し、nは1～4の自然数を示す）；基-X-Y（ここで、XはS若しくはNHを示し、Yは低級アルキル基で置換されていても良い2-イミダゾリン-2-イル、2-イミダゾリル、1-メチルイミダゾール-2-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、2-ピリミジル若しくは2-ベンズイミダゾリル基を示す）；又は窒素原子上の水素原子が低級アルキル基で置換されていても良いウレイド若しくはチオウレイド基を示す。）で表わされるピリミジンジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩からなる群から選ばれる少なくとも一種のチミジンホスホリラーゼ阻害剤を有効成分とする抗HIV剤。

10

【請求項3】

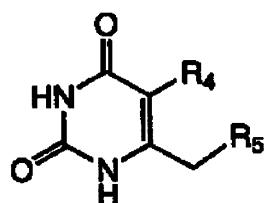
チミジンホスホリラーゼ阻害剤が、6-アミノ-5-プロモウラシル、6-アミノチミン、6-アミノ-5-クロロウラシル、3-シアノ-2,6-ジヒドロキシピリジン、アシクロチミジン及びこれらの化合物の薬学的に許容される塩からなる群から選ばれる少なくとも一種である、請求項2に記載の抗HIV剤。

20

【請求項4】

チミジンホスホリラーゼ阻害剤が、
一般式

【化4】



(2)

30

〔式中、R₄は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基又は低級アルキル基を示す。R₅は、低級アルキル基、イミノ基、水酸基、ヒドロキシメチル基、メタンスルホニルオキシ基、アミノ基及びニトロ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していても良い、窒素原子を1～3個含有する4～8員の複素環基；窒素原子上の水素原子が低級アルキル基で置換されていても良いアミノチオ基；窒素原子上の水素原子が低級アルキル基若しくはシアノ基で置換されていても良いグアニジノ基；低級アルキルアミノ基；窒素原子上の水素原子が低級アルキル基で置換されていても良いアミノ基；基-CH₂N(Ra)(Rb)（ここで、Ra及びRbは同一又は異なって水素原子若しくは低級アルキル基を示すか、又はRa及びRbはこれらが結合している窒素原子と一緒にあってピロリジン環を形成しても良い）；基-NH-(CH₂)_m-Z（ここで、Zは窒素原子上の水素原子が低級アルキル基で置換されていても良いアミノ基若しくはシアノ基を示し、mは0～3の整数を示す）；基-NRc(CH₂)_n-OH（ここで、Rcは水素原子若しくは低級アルキル基を示し、nは1～4の自然数を示す）；基-X-Y（ここで、XはS若しくはNHを示し、Yは低級アルキル基で置換されていても良い2-イミダゾリン-2-イル、2-イミダゾリル、1-メチルイミダゾール-2-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、2-ピリミジル若しくは2-ベンズイミダゾリル基を示す）；又は窒素原子上の水素原子が低級アルキル基で置換さ

40

50

れていても良いウレイド若しくはチオウレイド基を示す。)で表わされるピリミジンジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩からなる群から選ばれる少なくとも一種である、請求項2に記載の抗HIV剤。

【請求項5】

チミジンホスホリラーゼ阻害剤が、5-クロロ-6-(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン及びその薬学的に許容される塩からなる群から選ばれる少なくとも一種である、請求項2に記載の抗HIV剤。

【請求項6】

(a)のトリフルリジン及びその誘導体1モルに対して、(b)のチミジンホスホリラーゼ阻害剤を0.05~20モル配合してなる請求項2に記載の抗HIV剤。

10

【請求項7】

(a)のトリフルリジン及びその誘導体1モルに対して、(b)のチミジンホスホリラーゼ阻害剤を0.1~5モル配合してなる請求項6に記載の抗HIV剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規な抗HIV剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

1981年、後天性免疫不全症候群(AIDS)が、ヒト免疫系を著しく狂わせ、多くの場合に患者を死に至らしめる疾病として認定されて以来、全世界で4000万人以上がヒト免疫不全ウイルス(HIV)に感染し、1200万人近くがAIDSにより死亡した。また、1997年1年間においては、約600万人がHIVに感染し、46万人の子供たちを含むおよそ230万人がAIDSにより死亡している(J. M. Mann et al, Scientific American July 82, 1998)。

20

【0003】

1985年、合成3'-デオキシヌクレオシド類である3'-アジド-3'-デオキシチミジン(AZT)がHIVの感染を阻害することが報告された。以後、2',3'-ジデオキシイノシン(ddI)、2',3'-ジデオキシシチジン(ddC)、3'-フルオロ-3'-デオキシチミジン(FLT)、及び2',3'-ジデオキシ-2',3'-ジ

30

【0004】

しかしながら、これらの抗HIV剤には、多くの欠点がある。例えば、AZTに代表されるように、しばしば臨床での投与量を規制する重大な毒性を持ち、適用され得ないか、又は適用されたとしても多数の患者で投薬中止せざるを得ないケースがある。また、これらの抗HIV剤には、単独治療の間に急速に薬剤耐性ウイルス株ができるのみならず、例えばAZTとd4T、AZTとddCのように、交差耐性を示すことがある。さらには、AIDSの発症により、種々の疾患を併発しやすくなる。

【0005】

トリフルリジンは、ハイデルベルガー(Heiderberger)らによって初めて合成された化合物であり〔ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティー (Journal of American Chemical Society), vol.84, 3597(1962)〕、インビトロ(in vitro)において強い抗腫瘍活性を有することが知られている〔キャンサー リサーチ (Cancer Research), vol.28, 2529(1968)〕。また、本化合物は、DNAウイルスである単純ヘルペスウイルスやワクシニアウイルス等に対して強い抗ウイルス活性を有することも知られている〔サイエンス (Science), vol.145, 585(1964)、ベルガモンプレス (Pergamon Press), New York 1990, 1182-1201〕。

40

【0006】

しかしながら、本化合物は生体内では肝臓、小腸等に存在するチミジンホスホリラーゼによって速やかに分解され不活化されることが知られており〔キャンサー リサーチ (Canc

50

er Research), vol.32, 247(1972)、癌と化学療法 (Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy), vol.8, 262(1981)及びvol.8, 1548(1981)]、実際の臨床でのトリフルリジンの抗腫瘍効果は満足のいくものではなかった [キャンサー ケモセラピー レポート (Cancer Chemotherapy Report), vol.55, 205(1971)]。

【 0 0 0 7 】

現在、トリフルリジンが、医薬品としては許可されているのは、チミジンホスホリラーゼによる分解の影響を受けない、眼科での局所的な治療である単純ヘルペスウイルス (H S V) 感染によるヘルペス角膜炎に用いる点眼薬のみである [ザ ランセット (The Lancet), vol.21, 1189(1987); フィジシャンズ デスクレファレンス (Physicians Desk Reference), 50th Ed. 1204(1996); アメリカン ジャーナル オブ オフサルモロジー (Am erican Journal of Ophthalmology), vol.73, 932 (1972); ジャーナル オブ アクワイアード イムン デフィシエンシー シンドロームス アンド ヒューマン レトロバイロロジー (Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology), vol.12, 147 (1996)]。

10

【 0 0 0 8 】

従来、トリフルリジンが、A I D S 発症の原因である H I V 感染症の治療に有用であることについては全く知られていない。

【 0 0 0 9 】

【 発明が解決しようとする課題 】

本発明の目的は、新規な抗 H I V 剤を提供することにある。

20

【 0 0 1 0 】

本発明の他の目的及び特徴は、以下の記載から明らかにされるであろう。

【 0 0 1 1 】

【 課題を解決するための手段 】

本発明者は、上記従来技術の実情に鑑み、合成 2' - デオキシヌクレオシド類についてさまざまな観点から鋭意研究を行った結果、トリフルリジン又はその誘導体が強い抗 H I V 活性を有することを見出した。また、トリフルリジン又はその誘導体にチミジンホスホリラーゼ阻害剤を併せて使用する事により、トリフルリジン又はその誘導体の副作用を軽減できると共に H I V 感染症の治療に有効な体内濃度を長時間維持でき、トリフルリジン又はその誘導体の抗 H I V 活性を増強できることを見出した。本発明は、これらの新知見に基づいて、完成されたものである。

30

【 0 0 1 2 】

即ち、本発明は、トリフルリジン及びその誘導体からなる群から選ばれる少なくとも一種を有効成分とする抗 H I V 剤に係る。

【 0 0 1 3 】

また、本発明は、(a) トリフルリジン及びその誘導体からなる群から選ばれる少なくとも一種、及び (b) チミジンホスホリラーゼ阻害剤を有効成分とする抗 H I V 剤にも係る。

【 0 0 1 4 】

更に、本発明は、チミジンホスホリラーゼ阻害剤を有効成分とするトリフルリジン又はその誘導体の抗 H I V 活性増強剤にも係る。

40

【 0 0 1 5 】

本発明の抗 H I V 剤は、H I V 感染症の治療に有用である。また、本発明の抗 H I V 活性増強剤は、トリフルリジン又はその誘導体の抗 H I V 活性を顕著に増強する。

【 0 0 1 6 】

【 発明の実施の形態 】

本発明抗 H I V 剤の有効成分であるトリフルリジン又はその誘導体としては、トリフルリジン又は生体内でトリフルリジンに変換され得る化合物であれば良い。

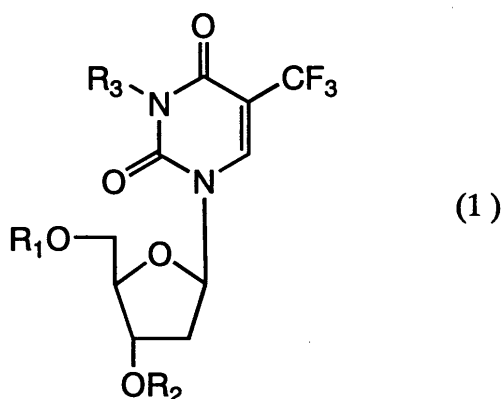
【 0 0 1 7 】

上記トリフルリジン及びその誘導体としては、例えば、一般式

50

【 0 0 1 8 】

【 化 4 】



10

【 0 0 1 9 】

〔式中、 R_1 及び R_2 は、同一又は異なって、水素原子、アシル基、低級アルキル基、アルコキシ低級アルキル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、トリフェニルメチル基、ベンジルオキシ低級アルキル基、テトラヒドロフリロキシ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、トリ置換シリル基、ジ置換リン酸基、ベンジル基又はベンゾイル基を示す。ここで、該トリ置換シリル基又はジ置換リン酸基における3個又は2個の置換基は、低級アルキル基、フェニル基及びベンジル基からなる群から選ばれる置換基であって、互いに同一でも異なっていても良い。 R_3 は、水素原子、テトラヒドロフリル基又はベンゾイル基を示す。 R_1 及び R_2 で示されるベンジル基は、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していても良い。また、 R_1 、 R_2 及び R_3 で示されるベンゾイル基は、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していても良い。〕で表される化合物を、好適に使用できる。

20

【 0 0 2 0 】

上記一般式(1)の化合物において、 R_1 、 R_2 及び R_3 が同時に水素原子である化合物がトリフルリジンである。また、これ以外の一般式(1)の化合物は、生体内でトリフルリジンに変換され得る化合物であり、トリフルリジンのプロドラッグとして機能する。

30

【 0 0 2 1 】

また、トリフルリジン誘導体としては、特開昭58-152898号公報、特開昭59-36696号公報、特開昭59-216899号公報、特開昭60-56996号公報、特開平1-261396号公報、国際特許公開WO9000557号公報等に、抗腫瘍活性を有する化合物として記載されている化合物がいずれも包含される。

【 0 0 2 2 】

上記一般式(1)の化合物において、 R_1 及び R_2 で示されるアシル基としては、炭素数2~20、特に炭素数2~10の直鎖又は分岐鎖のアシル基が好ましく、具体的には、アセチル基、*n*-ブチリル基、*i*-ブチリル基、*t*-ブチリル基、ヘキサノイル基、イソヘキサノイル基、デカノイル基等を例示できる。

40

【 0 0 2 3 】

R_1 及び R_2 で示される低級アルキル基としては、炭素数1~6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が挙げられ、具体的には、メチル、エチル、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、ヘキシル、イソヘキシル等を例示できる。

【 0 0 2 4 】

R_1 及び R_2 で示されるアルコキシ低級アルキル基としては、炭素数1~6の直鎖又は分岐

50

鎖のアルコキシ基が置換した炭素数 1 ~ 6、特に炭素数 1 ~ 3 の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が挙げられる。この置換基であるアルコキシ基としては、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、n - ブトキシ基、i - ブトキシ基、t - ブトキシ基等が挙げられる。当該アルコキシ低級アルキル基としては、具体的には、メトキシメチル基、エトキシメチル基、1 - エトキシエチル基等を例示できる。

【 0 0 2 5 】

R₁及びR₂で示されるベンジルオキシ低級アルキル基としては、ベンジルオキシ基が置換した炭素数 1 ~ 6、特に炭素数 1 ~ 3 の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が挙げられ、具体的には、ベンジルオキシメチル基、1 - ベンジルオキシエチル基等を例示できる。

【 0 0 2 6 】

R₁及びR₂で示されるテトラヒドロフリロキシ低級アルキル基としては、テトラヒドロフリロキシ基が置換した炭素数 1 ~ 6、特に炭素数 1 ~ 3 の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が挙げられ、具体的には、テトラヒドロフリロキシメチル基等を例示できる。

【 0 0 2 7 】

R₁、R₂及びR₃で示されるテトラヒドロフリル基としては、具体的には、2 - テトラヒドロフリル基を例示できる。

【 0 0 2 8 】

R₁及びR₂で示されるテトラヒドロピラニル基としては、具体的には、2 - テトラヒドロピラニル基を例示できる。

【 0 0 2 9 】

R₁及びR₂で示される低級アルキルカルバモイル基としては、炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が 1 ~ 2 個置換したカルバモイル基が挙げられ、具体的には、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、n - ブチルカルバモイル基、i - ブチルカルバモイル基、t - ブチルカルバモイル基、ヘキシルカルバモイル基、イソヘキシルカルバモイル基等を例示できる。

【 0 0 3 0 】

R₁及びR₂で示される低級アルコキシカルボニル基としては、炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基が結合したカルボニル基が挙げられ、具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n - ブトキシカルボニル基、i - ブトキシカルボニル基、t - ブトキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、イソヘキシルオキシカルボニル基等を例示できる。

【 0 0 3 1 】

R₁及びR₂で示されるトリ置換シリル基は、炭素数 1 ~ 6 の低級アルキル基、フェニル基及びベンジル基からなる群から選ばれる、同一又は異なる 3 個の置換基を有するシリル基であって、具体的には、トリエチルシリル基、t - ブチルジメチルシリル基、トリフェニルシリル基、トリベンジルシリル基、ベンジルジメチルシリル基、ジフェニルメチルシリル基等を例示できる。

【 0 0 3 2 】

R₁及びR₂で示されるジ置換リン酸基は、炭素数 1 ~ 6 の低級アルキル基、フェニル基及びベンジル基からなる群から選ばれる、同一又は異なる 2 個の置換基を有するリン酸基であって、具体的には、ジエチルリン酸基、ジフェニルリン酸基、ジベンジルリン酸基等を例示できる。

【 0 0 3 3 】

また、R₁、R₂及びR₃で示されるベンゾイル基並びにR₁及びR₂で示されるベンジル基は、それぞれ低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる置換基を、1 ~ 5 個、好ましくは 1 ~ 2 個有していても良い。置換基の低級アルキル基としては、炭素数 1 ~ 6、好ましくは炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が挙げられ、具体的には、メチル、エチル、n - プロピル基、i - プロピル基、n - ブチル基、i - ブチル基、sec - ブチル基、t - ブチル基等を例示できる。置換基の低級アルコキシ基としては、炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基が挙げられ、具体的には、メトキシ基

10

20

30

40

50

、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基等を例示できる。また、置換基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子を例示できる。

【0034】

上記置換ベンゾイル基としては、具体的には、4-フルオロベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、3-フルオロベンゾイル基、2-メトキシベンゾイル基、4-メチルベンゾイル基、4-ブチルベンゾイル基を例示できる。

【0035】

また、上記一般式(1)の化合物の内でも、 R_1 及び R_2 が、同一又は異なって、水素原子、アセチル基又は2-テトラヒドロフリル基であり、 R_3 が、2-テトラヒドロフリル基、ベンゾイル基、4-フルオロベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、3-フルオロベンゾイル基、2-メトキシベンゾイル基、4-メチルベンゾイル基又は4-ブチルベンゾイル基である化合物； R_1 及び R_2 が、同一又は異なって、水素原子、ヘキシル基、4-メチルベンゾイル基、2-テトラヒドロフリル基又は*t*-ブチルジメチルシリル基であり、 R_3 が、水素原子である化合物； R_1 、 R_2 及び R_3 が全て水素原子である化合物が好ましい。

【0036】

また、本発明の抗HIV剤においてトリフルリジン又はその誘導体と併用でき、又それ自体単独でトリフルリジン又はその誘導体の抗HIV活性増強剤として使用できる、チミジンホスホリラーゼ阻害剤としては、トリフルリジン又はその誘導体の副作用を抑え、トリフルリジン又はその誘導体の抗HIV効果発現に必要な体内濃度を維持することができる化合物であれば良い。

【0037】

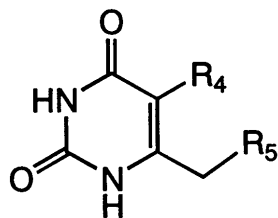
例えば、6-アミノ-5-プロモウラシル及び6-アミノチミン、6-アミノ-5-クロロウラシル、3-シアノ-2,6-ジヒドロキシピリジン、アシクロチミジン、又はこれらの化合物の薬学的に許容される塩を、本発明におけるチミジンホスホリラーゼ阻害剤として好適に使用できる。

【0038】

また、一般式

【0039】

【化5】



(2)

【0040】

〔式中、 R_4 は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基又は低級アルキル基を示す。 R_5 は、低級アルキル基、イミノ基、水酸基、ヒドロキシメチル基、メタンスルホニルオキシ基、アミノ基及びニトロ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していても良い、窒素原子を1~3個含有する4~8員の複素環基；窒素原子上の水素原子が低級アルキル基で置換されていても良いアミジノチオ基；窒素原子上の水素原子が低級アルキル基若しくはシアノ基で置換されていても良いグアニジノ基；低級アルキルアミジノ基；窒素原子上の水素原子が低級アルキル基で置換されていても良いアミノ基；基- $\text{CH}_2\text{N}(\text{Ra})(\text{Rb})$ （ここで、 Ra 及び Rb は同一又は異なって水素原子若しくは低級アルキル基を示すか、又は Ra 及び Rb はこれらが結合している窒素原子と一緒にあってピロリジン環を

形成しても良い) ; 基-NH-(CH₂)_m-Z (ここで、Zは窒素原子上の水素原子が低級アルキル基で置換されていても良いアミノ基若しくはシアノ基を示し、mは0~3の整数を示す) ; 基-NRc(CH₂)_n-OH (ここで、Rcは水素原子若しくは低級アルキル基を示し、nは1~4の自然数を示す) ; 基-X-Y (ここで、XはS若しくはNHを示し、Yは低級アルキル基で置換されていても良い2-イミダゾリン-2-イル、2-イミダゾリル、1-メチルイミダゾール-2-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、2-ピリミジル若しくは2-ベンズイミダゾリル基を示す) ; 又は窒素原子上の水素原子が低級アルキル基で置換されていても良いウレイド若しくはチオウレイド基を示す。) で表わされるピリミジンジオン誘導体又はその薬学的に許容される塩を、本発明におけるチミジンホスホリラーゼ阻害剤として好適に使用できる。

10

【0041】

上記チミジンホスホリラーゼ阻害剤は、バイオケミカル ファーマコロジー (Biochemical Pharmacology), vol.29, 1059(1980)、特開昭63-250324号公報、特開平5-213761号公報、国際特許公開WO9630346号公報等に記載されている公知の化合物である。

【0042】

上記一般式(2)のピリミジンジオン誘導体において、R₄で示される低級アルキル基としては、炭素数1~4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が挙げられ、具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基が挙げられるが、就中メチル基が特に好ましい。

20

【0043】

R₅で示される窒素原子を1~3個含有する4~8員の複素環基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、2-ピロリン-1-イル、3-ピロリン-1-イル、1-ピロリル、1-ピラゾリジニル、2-ピラゾリン-1-イル、3-ピラゾリン-1-イル、4-ピラゾリン-1-イル、1-ピラゾリル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリン-1-イル、3-イミダゾリン-1-イル、4-イミダゾリン-1-イル、1-イミダゾリル、1,2,3-トリアゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-1-イル、ピペリジノ、1-ピペラジル、モルホリノ、1-ペルヒドロアゼピニル及び1-ペルヒドロアゾシニル基等が挙げられる。

【0044】

また、この複素環基の環上には、1個又は2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、低級アルキル基、イミノ基、水酸基、ヒドロキシメチル基、メタンスルホニルオキシ基、アミノ基及びニトロ基が挙げられる。置換基の低級アルキル基としては、炭素数1~4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が挙げられ、具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基が挙げられるが、就中メチル基が特に好ましい。

30

【0045】

このような置換基を有していてもよい複素環基の具体例としては、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、2,5-ジメチルピロリジン-1-イル、2-イミノピロリジン-1-イル、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル、2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル、3-メタンスルホニルオキシピロリジン-1-イル、3-アミノピロリジン-1-イル、2-ピロリン-1-イル、3-ピロリン-1-イル、2-イミノ-3-ピロリン-1-イル、1-ピロリル、1-ピラゾリジニル、2-メチルピラゾリジン-1-イル、4-イミノピラゾリジン-1-イル、2-ピラゾリン-1-イル、3-ピラゾリン-1-イル、2-メチル-3-ピラゾリン-1-イル、5-イミノ-3-ピラゾリン-1-イル、4-ピラゾリン-1-イル、2-メチル-4-ピラゾリン-1-イル、3-イミノ-4-ピラゾリン-1-イル、1-ピラゾリル、1-イミダゾリジニル、3-メチルイミダゾリジン-1-イル、2-イミノイミダゾリジン-1-イル、2-イミノ-3-メチルイミダゾリジン-1-イル、2-イミノ-3-エチルイミダゾリジン-1-イル、2-イミノ-3-イソプロピルイミダゾリジン-1-イル、2-イミダゾリン-1-イル、3-イミダゾ

40

50

リン - 1 - イル、4 - イミダゾリン - 1 - イル、3 - メチル - 4 - イミダゾリン - 1 - イル、2 - イミノ - 4 - イミダゾリン - 1 - イル、2 - イミノ - 3 - メチル - 4 - イミダゾリン - 1 - イル、2 - イミノ - 3 - エチル - 4 - イミダゾリン - 1 - イル、2 - イミノ - 3 - イソプロピル - 4 - イミダゾリン - 1 - イル、1 - イミダゾリル、2 - メチルイミダゾール - 1 - イル、2 - ニトロイミダゾール - 1 - イル、4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル、3 - ニトロ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル、ピペリジノ、1 - ピペラジル、4 - メチルピペラジン - 1 - イル、モルホリノ、1 - ペルヒドロアゼピニル、1 - ペルヒドロアゾシニル基等が挙げられ、好ましくは1 - アゼチジニル、1 - ピロリジニル、2 - イミノピロリジン - 1 - イル、2 - イミノイミダゾリジン - 1 - イル、2 - イミノ - 3 - メチルイミダゾリジン - 1 - イル、2 - イミノ - 3 - エチルイミダゾリジン - 1 - イル、2 - イミノ - 3 - イソプロピルイミダゾリジン - 1 - イル、2 - イミダゾリン - 1 - イル、2 - イミノ - 3 - メチル - 4 - イミダゾリン - 1 - イル、2 - イミノ - 3 - エチル - 4 - イミダゾリン - 1 - イル、1 - イミダゾリル基が挙げられる。

【0046】

R₅で示される窒素原子上の水素原子が低級アルキル基で置換されていてもよいアミジノチオ基は、アミジノ基の窒素原子上の3個の水素原子のうち1~3個が上記低級アルキル基で置換されていてもよいものであり、特に、アミジノチオ基、N¹ - メチルアミジノチオ基及びN¹, N² - ジメチルアミジノチオ基が好ましい。

【0047】

R₅で示される窒素原子上の水素原子が低級アルキル基又はシアノ基で置換されていてもよいグアニジノ基としては、グアニジノ基の4個の水素原子のうち1~4個が上記低級アルキル基又はシアノ基で置換されていてもよいもので、特に1 - グアニジノ基、1 - メチルグアニジノ基、3 - メチルグアニジノ基、2, 3 - ジメチルグアニジノ基及び2 - シアノ - 3 - メチルグアニジノ基が好ましい。

【0048】

R₅で示される低級アルキルアミジノ基はアミジノ基に上記低級アルキル基が結合しているものであり、このうちアセトアミジノ基が好ましい。

【0049】

R₅で示される窒素原子上の水素原子が低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基としては、アミノ基の2個の水素原子のうち1個又は2個が上記低級アルキル基で置換されていてもよいもので、就中アミノ基、N - メチルアミノ基、N, N - ジメチルアミノ基、N - エチルアミノ基、N, N - ジエチルアミノ基、N - プロピルアミノ基及びN - イソプロピルアミノ基が好ましい。

【0050】

R₅で示される基-CH₂N(Ra)(Rb)としては、N - メチルアミノメチル基、N, N - ジメチルアミノメチル基及び1 - ピロリジニルメチル基が好ましい。

【0051】

R₅で示される基-NH-(CH₂)_m-Zとしては、N, N - ジメチルヒドラジノ基、N - (2 - アミノエチル)アミノ基、N - (2 - (N, N - ジメチル)アミノエチル)アミノ基、N - (3 - アミノプロピル)アミノ基及びN - (2 - シアノエチル)アミノ基が好ましい。

【0052】

R₅で示される基-NRc(CH₂)_n-OHとしては、N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルアミノ基、N - (3 - ヒドロキシプロピル)アミノ基及びN - (4 - ヒドロキシブチル)アミノ基が好ましい。

【0053】

R₅で示される基-X-Y-としては、2 - イミダゾリン - 2 - チオ基、2 - イミダゾリン - 2 - アミノ基、イミダゾール - 2 - チオ基、1 - メチルイミダゾール - 2 - チオ基、1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - チオ基、ピリミジン - 2 - チオ基及びベンズイミダゾール - 2 - チオ基が好ましい。

10

20

30

40

50

【0054】

R₅で示される窒素原子上の水素原子が低級アルキル基で置換されていてもよいウレイド基又はチオウレイド基としては、ウレイド基及び3-メチルチオウレイド基が好ましい。

【0055】

一般式(2)中、R₅で示される基としては、低級アルキル基、イミノ基、水酸基、ヒドロキシメチル基、メタンスルホニルオキシ基、アミノ基又はニトロ基で置換されていてもよい、窒素原子を1~3個含有する4~8員の複素環基；窒素原子上の水素原子が低級アルキル基で置換されていてもよいアミジノチオ基；窒素原子上の水素原子が低級アルキル基又はシアノ基で置換されていてもよいグアニジノ基又は低級アルキルアミジノ基が好ましい。

10

【0056】

また、R₅で示される基のうち、好ましいものの具体例としては、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、2-イミノピロリジン-1-イル、2-イミノイミダゾリジン-1-イル、2-イミノ-3-メチルイミダゾリジン-1-イル、2-イミノ-3-エチルイミダゾリジン-1-イル、2-イミノ-3-イソプロピルイミダゾリジン-1-イル、2-イミダゾリン-1-イル、2-イミノ-3-メチル-4-イミダゾリン-1-イル、2-イミノ-3-エチル-4-イミダゾリン-1-イル、1-イミダゾリル、アミジノチオ、N¹-メチルアミジノチオ、N¹, N²-ジメチルアミジノチオ、1-グアニジノ、1-メチルグアニジノ、3-メチルグアニジノ、2, 3-ジメチルグアニジノ、アセトアミジノ基が挙げられる。

20

【0057】

一般式(2)で表わされるピリミジンジオン誘導体としては、R₄が塩素原子、臭素原子又はシアノ基であり、R₅が1-ピロリジニル基、1-アゼチジニル基、2-イミノピロリジン-1-イル基、2-イミノイミダゾリジン-1-イル基、1-イミダゾリル基、アミジノチオ基又は1-グアニジノ基であるものが好ましい。

【0058】

ピリミジンジオン誘導体の薬学的に許容される塩としては、特に限定されないが、薬学的に許容される酸又は塩基性化合物を作用させた酸付加塩及び/又は塩基塩が好ましい。この酸付加塩としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸との塩；シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機酸との塩が例示できるが、塩酸又はp-トルエンスルホン酸との塩が好ましい。塩基塩としては、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属及びアルカリ土類金属との塩；アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、ピペリジン、シクロヘキシルアミン、トリエチルアミン等のアミン類との塩が例示できる。

30

【0059】

上記チミジンホスホリラーゼ阻害剤として使用できる化合物の内、好ましいものとしては、一般式(2)で表される5-クロロ-6-(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル-2, 4(1H, 3H)-ピリミジンジオン、5-プロモ-6-(1-ピロリジニル)メチル-2, 4(1H, 3H)-ピリミジンジオン、5-シアノ-6-(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル-2, 4(1H, 3H)-ピリミジンジオン、5-クロロ-6-(2-イミノイミダゾリジン-1-イル)メチル-2, 4(1H, 3H)-ピリミジンジオン、又はこれらの化合物の薬学的に許容される塩が挙げられる。

40

【0060】

チミジンホスホリラーゼ阻害剤として使用できる化合物の内、特に好ましいものとしては、5-クロロ-6-(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル-2, 4(1H, 3H)-ピリミジンジオン 塩酸塩、5-クロロ-6-(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル-2, 4(1H, 3H)-ピリミジンジオン トシル酸塩等が挙げられる。

【0061】

本発明において、トリフルリジン及びその誘導体からなる群から選ばれる少なくとも一種

50

、並びにチミジンホスホリラーゼ阻害剤は、それぞれ単独で各種の投与単位形態に製剤化し、それぞれ別個又は同時に投与することができる。別々に投与する時は、トリフルリジン又はその誘導体の投与前、投与後の任意の時期にチミジンホスホリラーゼ阻害剤を投与することができる。

【 0 0 6 2 】

また、トリフルリジン及びその誘導体からなる群から選ばれる少なくとも一種とチミジンホスホリラーゼ阻害剤とを含有する抗HIV剤として、各種の投与単位形態に製剤した後投与することもできる。この場合、トリフルリジン及びその誘導体からなる群から選ばれる少なくとも一種とチミジンホスホリラーゼ阻害剤との配合割合は、特に限定されないが、通常、前者1モルに対して、後者を、0.05～20モル程度、好ましくは0.1～5モル配合するのが、好適である。

10

【 0 0 6 3 】

例えば、チミジンホスホリラーゼ阻害剤として5-クロロ-6-(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン又はその薬学的に許容される塩を用いた場合は、通常、トリフルリジン及びその誘導体からなる群から選ばれる少なくとも一種に対しモル比で、0.05～20程度、好ましくは0.1～5程度を目安とするのが良い。

【 0 0 6 4 】

尚、トリフルリジン誘導体を併用するときの該阻害剤の量は、トリフルリジン誘導体が生体内でトリフルリジンに100%変換されたとして換算したトリフルリジン1モルに対する量である。

20

【 0 0 6 5 】

本発明のトリフルリジン及びその誘導体からなる群から選ばれる少なくとも一種を含有する抗HIV剤、トリフルリジン及びその誘導体からなる群から選ばれる少なくとも一種及びチミジンホスホリラーゼ阻害剤を含有する抗HIV剤、又は該阻害剤を含有する抗HIV活性増強剤を、ヒトを含む哺乳動物のHIV感染症の治療薬又は予防薬として使用する際には、治療目的に応じて各種の薬学的投与形態とすることができる。

【 0 0 6 6 】

具体的には錠剤、被覆錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤、乳剤等の経口剤；注射剤、坐剤等の非経口剤とすることができる。これらの投与形態とする場合は、医薬的に許容される担体等を用い、この分野で通常知られた慣用的な製剤方法により製剤化することができる。

30

【 0 0 6 7 】

錠剤の形態に成形するに際しては、担体として、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤；水、エタノール、プロパノール、コーンスターチ、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、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、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤；白糖、ステアリン酸、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、デンプン等の保湿剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に、錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠、二重錠、多層錠等とすることができる。

40

【 0 0 6 8 】

丸剤の形態に成形するに際しては、担体として、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラ

50

チン、エタノール等の結合剤；ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

【0069】

カプセル剤は、常法に従い、上記で例示した各種の担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

【0070】

経口用液体製剤とする場合は、矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を用い、常法により、内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。この場合、矯味剤としては、白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等が、緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはトラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。

【0071】

坐剤の形態に成形するに際しては、担体として、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を使用できる。

【0072】

注射剤とする場合、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましく、これらの形態に製剤するに際しては、希釈剤として、例えば水、乳酸水溶液、エチルアルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。尚、この場合、等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖又はグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、又通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0073】

更に、上記各製剤には必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や、他の医薬品を配合してもよい。

【0074】

本発明の製剤中に含まれるトリフルリジン及びその誘導体からなる群から選ばれる少なくとも一種、及びチミジンホスホリラーゼ阻害剤の量は、特に限定されず、適宜選択することができるが、いずれも通常製剤中1～70重量%程度とするのが好ましい。

【0075】

本発明抗HIV剤又は増強剤である製剤は、ヒトを含む哺乳動物に投与される。その投与方法は、特に限定されず、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて適宜選択できる。例えば、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤及び乳剤は経口投与される。注射剤は、単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で動脈内、筋肉内、皮内、皮下又は腹腔内投与される。坐剤は直腸内投与される。

【0076】

本発明抗HIV剤又は増強剤である製剤の各有効成分の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択できる。通常、成人の場合、トリフルリジン誘導体の投与量は0.01～50mg/kg/日程度、好ましくは0.1～20mg/kg/日程度であり、チミジンホスホリラーゼ阻害剤の投与量は0.01～100mg/kg/日程度、好ましくは0.05～50mg/kg/日程度を目安とするのが良い。また、これら本発明の製剤は1日1回又は2～4回程度に分けて投与することができる。

【0077】

【実施例】

以下、参考例、処方例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0078】

参考例1

(5-クロロ-6-(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン 塩酸塩(化合物1)の合成)

10

20

30

40

50

6 - クロロメチルウラシル (163 g) の酢酸 (500 ml) 懸濁液に塩化スルフリル (120 ml) を室温下 20 分間で滴下し、同温で 3 時間攪拌した。反応液を氷水 (500 ml) に注ぎ、晶出物を濾取し、5 - クロロ - 6 - クロロメチルウラシルを 182.3 g (収率 92%) 得た。この化合物の物性は、次の通りである。

【0079】

融点：225 以上 (分解)

NMR スペクトル (DMSO - d₆) : 4.46 (2H, s), 11.57 (1H, s), 11.71 (1H, s)。

【0080】

上記で得られた 5 - クロロ - 6 - クロロメチルウラシル 5.0 g、2 - イミノピロリジン 6.14 g 及びナトリウムエトキシド 5.24 g の N, N - ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液を、室温下 14 時間攪拌した。晶出物を濾取し、水 30 ml に懸濁し、酢酸で中和、洗浄後、不溶物を濾取し 1 N 塩酸 60 ml に溶解後、活性炭を加え濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をエタノールで洗浄、濾取し、標記化合物を 2.68 g (収率 38%) 得た。この化合物の物性は、次の通りである。

【0081】

融点：255 以上 (分解)

NMR スペクトル (DMSO - d₆) : 2.04 (2H, quintet, J = 7.6 Hz)、2.87 (2H, t, J = 7.6 Hz)、3.59 (2H, t, J = 7.6 Hz)、4.69 (2H, s)、9.40 (1H, s)、11.46 (1H, s)、11.73 (1H, s)。

【0082】

参考例 2

(5 - クロロ - 6 - (2 - イミノピロリジン - 1 - イル)メチル - 2, 4 (1H, 3H) - ピリジンジオン トシル酸塩 (化合物 2) の合成)

参考例 1 と同様な方法で 1 N 塩酸の代わりに p - トルエンスルホン酸を用いて反応を行い、標記化合物を収率 26% で得た。この化合物の物性は、次の通りである。

【0083】

融点：210 以上 (分解)

NMR スペクトル (DMSO - d₆) : 2.05 (2H, quintet, J = 7.7 Hz)、2.29 (3H, s)、2.87 (2H, t, J = 7.7 Hz)、3.60 (2H, t, J = 7.7 Hz)、4.56 (2H, s)、7.11 (2H, d, J = 7.3 Hz)、7.47 (2H, d, J = 7.3 Hz)、9.51 (1H, br - s)、11.0 - 11.8 (2H, very br)。

【0084】

処方例 1 (経口用単剤)

トリフルリジン	30.0 mg
乳糖	8.0 mg
結晶セルロース	4.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0 mg
タルク	1.0 mg
コーンスターチ	3.5 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.5 mg
1錠当たり	50.0 mg

常法により、上記配合割合で錠剤を調製した。

【0085】

処方例 2 (経口用単剤)

参考例 1 で得た化合物 1	14.0 mg
乳糖	4.0 mg
結晶セルロース	2.0 mg

10

20

30

40

50

ステアリン酸マグネシウム	1 . 0 mg	
タルク	1 . 0 mg	
コーンスターチ	3 . 5 mg	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2 . 5 mg	
1錠当り	28 . 0 mg	

常法により、上記配合割合で錠剤を調製した。

【0086】

処方例3 (経口用合剤)

トリフルリジン	50 . 0 mg	
参考例1で得た化合物1	24 . 0 mg	10
乳糖	83 . 0 mg	
コーンスターチ	100 . 0 mg	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3 . 0 mg	
1包当り	240 . 0 mg	

常法により、上記配合割合で顆粒剤を調製した。

【0087】

処方例4 (経口用合剤)

トリフルリジン	10 . 0 mg	
参考例1で得た化合物1	180 . 0 mg	
乳糖	83 . 0 mg	20
コーンスターチ	100 . 0 mg	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3 . 0 mg	
1包当り	376 . 0 mg	

常法により、上記配合割合で顆粒剤を調製した。

【0088】

処方例5 (経口用合剤)

トリフルリジン	30 . 0 mg	
参考例2で得た化合物2	140 . 0 mg	
乳糖	24 . 0 mg	
結晶セルロース	13 . 0 mg	30
ステアリン酸マグネシウム	1 . 0 mg	
1カプセル当り	208 . 0 mg	

常法により、上記配合割合でカプセル剤を調製した。

【0089】

処方例6 (経口用合剤)

トリフルリジン	20 . 0 mg	
参考例1で得た化合物1	1 . 0 mg	
乳糖	4 . 0 mg	
結晶セルロース	2 . 0 mg	
ステアリン酸マグネシウム	1 . 0 mg	40
タルク	1 . 0 mg	
コーンスターチ	3 . 0 mg	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2 . 0 mg	
1錠当り	34 . 0 mg	

常法により、上記配合割合で錠剤を調製した。

【0090】

処方例7 (注射用合剤)

トリフルリジン	5 . 0 mg	
参考例1で得た化合物1	1 . 0 mg	
注射用蒸留水	適量	50

1 アンプル当り 5 . 0 ml
 常法により 1 アンプル当り、上記配合割合で注射剤を調製した。

【 0 0 9 1 】

処方例 8 (坐剤形態の合剤)

トリフルリジン 5 0 . 0 mg

参考例 1 で得た化合物 1 2 4 . 0 mg

「ウイテップゾール W - 3 5 」 1 4 2 6 . 0 mg

(登録商標、ダイナマイトノーベル社製)

1 個当り 1 5 0 0 . 0 mg

常法により 1 個当り、上記配合割合で坐剤を調製した。

10

【 0 0 9 2 】

薬理試験

試験例 1

MT - 2 細胞及び MT - 4 細胞 (Nature, vol.294, 770-771(1981)) を用いた HIV ・ GUN 1 株 (Jpn. J. Cancer Res., vol.78, 11-15(1987)) 及び HIV ・ III B 株 (Science, vol.224, 497-500(1984)) に対する抗ウイルス活性試験

MT - 2 細胞及び MT - 4 細胞のそれぞれを、 2×10^5 cells/ml 培地 (RPMI-1640 + 10% FCS) となるよう調整し、その 5 0 0 μ l に種々の濃度のトリフルリジン (以下 FTD と略す) を含む又は含まない溶液を添加し、3 7 °C で培養した。1 時間後に moi (multiplicity of infection) = 0 . 0 5 の割合で HIV を感染させ、3 7 °C で 2 日間培養した後、MT - 2 細胞及び MT - 4 細胞のスミア (smear) を作り、HIV 抗原陽性細胞を蛍光抗体法 (Science, vol.229, 563(1985)) により調べた。陽性対照として 3' - アジド - 3' - デオキシチミジン (以下、AZT と略す) を用いた。

20

【 0 0 9 3 】

薬剤を含まない溶液を添加した場合を対照群とし、被験薬物処理群の HIV 感染細胞数との百分率を、次の計算式により、感染率 (%) として求めた。

【 0 0 9 4 】

感染率 (%) = $(N_1 / N_2) \times 100$

ここで、 N_1 は被験薬物処理群の HIV 抗原陽性細胞数を、 N_2 は対照群の HIV 抗原陽性細胞数を、それぞれ示す。

30

【 0 0 9 5 】

HIV ・ GUN 1 株に対する活性として、対照群の感染率 (100%) 及び被験薬物の各濃度における感染率 (%) を、表 1 に示した。

【 0 0 9 6 】

【表 1】

表 1

被験薬物	細胞	薬物濃度 (μ g/ml)							
		1000	100	10	1	0.1	0.01	0.001	0(対照群)
FTD	MT-2	0	0	0	50	100	100	100	100
	MT-4	0	0	0.4	10	100	100	100	100
AZT	MT-2	0	0	0	0	10	30	100	100
	MT-4	0	0	0	0	4	40	100	100

40

【 0 0 9 7 】

HIV ・ III B 株に対する活性として、対照群の感染率 (100%) 及び被験薬物の各濃度における感染率 (%) を、表 2 に示した。

【 0 0 9 8 】

【表 2】

表 2

被験薬物	細胞	薬物濃度 (μg/ml)							
		1000	100	10	1	0.1	0.01	0.001	0(対照群)
F T D	MT-2	0	0	4	20	100	100	100	100
	MT-4	0	0	2.5	10	100	100	100	100
A Z T	MT-2	0	0	0	0	10	20	100	100
	MT-4	0	0	0	0	5	25	100	100

【 0 0 9 9 】

10

試験例 2

M T - 2 細胞及び M T - 4 細胞を用いた細胞毒性試験

M T - 2 細胞及び M T - 4 細胞のそれぞれを、 2×10^5 cells/ml 培地 (RPMI-1640 + 10% FCS) となるよう調整し、その 500 μl に種々の濃度の F T D を含む又は含まない溶液を添加し、37 で培養した。2日後、トリパンブルー色素排除テストを行い、それぞれの生存細胞数をカウントした。

【 0 1 0 0 】

薬剤を含まない溶液を添加した場合を対照群とし、被験薬物処理群の生存細胞数との百分率を、次の計算式により、生存率 (%) として求めた。

【 0 1 0 1 】

20

$$\text{生存率}(\%) = (N_3 / N_4) \times 100$$

ここで、 N_3 は被験薬物処理群の生存細胞数を、 N_4 は対照群の生存細胞数を、それぞれ示す。

【 0 1 0 2 】

対照群の生存率 (100%) 及び被験薬物の各濃度における生存率 (%) を、表 3 に示した。

【 0 1 0 3 】

【表 3】

表 3

30

被験薬物	細胞	薬物濃度 (μg/ml)			
		1000	100	10	0(対照群)
F T D	MT-2	63	100	100	100
	MT-4	52	100	100	100
A Z T	MT-2	100	100	100	100
	MT-4	84	100	100	100

【 0 1 0 4 】

試験例 3

C 8 1 6 6 細胞 (Salahuddinら, Virology, vol.129, 51-64(1983)) を用いた H I V ・ G U N 1 株に対する抗ウイルス活性試験

40

C 8 1 6 6 細胞を 2×10^5 cells/ml 培地 (RPMI-1640 + 10%FCS) となるよう調整し、その 100 μl に種々の濃度の F T D を含む又は含まない溶液を 10 μl 添加し、37 で培養した。1時間後に moi = 0.25 の割合で H I V ・ G U N 1 株を感染させ、37 で 2 日間培養した後、H I V 感染により誘導されるシンシチア数 (Syncytia number) を計測した。

【 0 1 0 5 】

薬剤を含まない溶液を添加した場合を対照群とし、被験薬物処理群の H I V 感染細胞数との百分率を、次の計算式により、感染率 (%) として求めた。

【 0 1 0 6 】

50

$$\text{感染率}(\%) = (N_5 / N_6) \times 100$$

ここで、 N_5 は被験薬物処理群のシンシチア数を、 N_6 は対照群のシンシチア数を、それぞれ示す。

【0107】

対照群の感染率(100%)及び被験薬物の各濃度における感染率(%)を、表4に示した。

【0108】

同時に、シンシチアの形成が抑制された濃度条件下での細胞の生存率をトリパンブルー色素排除テストにより測定した。細胞の生存率(%)は、次の計算式により求めた。

【0109】

$$\text{生存率}(\%) = (N_7 / N_8) \times 100$$

ここで、 N_7 は被験薬物処理群の生存細胞数を、 N_8 は被験薬物処理群の全細胞数を、それぞれ示す。

【0110】

表4に、被験薬物の各濃度における生存率(%)を併記した。

【0111】

【表4】

表 4

	薬物(FTD)濃度 (μg/ml)						
	1000	100	10	1	0.1	0.01	0(対照群)
感染率(%)	0	0	0	2	59	90	100
生存率(%)	93	98	98	97	NT	NT	NT

NT:試験せず。

【0112】

試験例4

トリフルリジン(FTD)の毒性に対するチミジンホスホリラーゼ阻害剤の毒性軽減作用の動物試験

雄SDラット(Sprague-Dawley rats)及び雄ビーグル犬に、FTD単独で又はFTDと参考例1で得た化合物1とをモル比1:0.5で併用して、14日間反復経口投与し、FTD投与における化合物1の毒性軽減作用について検討した。SDラットでは、FTD単独の場合、15、50、150又は450mg/kgをそれぞれ投与し(一群5匹)、FTD+化合物1の併用の場合は15+7、50+24、150+71又は450+212mg/kgをそれぞれ投与した(一群5匹)。

【0113】

また、ビーグル犬では、FTD単独の場合、2、6又は17mg/kgをそれぞれ投与し(一群3匹)、FTD+化合物1の併用の場合は17+8、50+24又は150+71mg/kgをそれぞれ投与した(一群3匹)。

【0114】

死亡例が出ない最大量である最大耐薬量(FTD投与量として表示)を、表5に示す。

【0115】

【表5】

表 5

	最大耐薬量 (mg/kg)	
	SDラット	ビーグル犬
FTD+化合物1	450	17
FTD	150	6

【0116】

表5に示される通り、チミジンホスホリラーゼ阻害剤（化合物1）の投与は、FTDの毒性を軽減し、SDラット、ビーグル犬において、それぞれ最大耐薬量が約3倍となった。

10

【0117】

【発明の効果】

本発明抗HIV剤によれば、トリフルリジン又はその誘導体が、高い抗HIV活性を有し、又チミジンホスホリラーゼ阻害剤を併用することにより、トリフルリジン又はその誘導体の副作用を軽減するとともにHIV感染症の治療に有効なトリフルリジンの体内濃度を維持できるという利点を有する。

【0118】

従って、本発明の抗HIV剤は、ヒト、サル等の哺乳動物におけるHIV感染症の治療に極めて有効である。

20

フロントページの続き

- (74)代理人 100105821
弁理士 藤井 淳
- (74)代理人 100099911
弁理士 関 仁士
- (74)代理人 100108084
弁理士 中野 睦子
- (72)発明者 星野 洪郎
群馬県前橋市平和町1 - 14 - 5
- (72)発明者 北里 健二
徳島県徳島市北田宮3 - 11 - 12
- (72)発明者 福島 正和
埼玉県飯能市本町3 - 8 - 5 - 202

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 特開昭59 - 216899 (JP, A)
国際公開第98 / 004290 (WO, A1)
国際公開第98 / 013045 (WO, A1)
ANTIVIRAL RESEARCH, 1990, Vol.14, No.3, pp.125-148
Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology, 1996, No.12, No.2, pp.147-152

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H
A61K
CAPLUS(STN)
REGISTRY(STN)
MEDLINE(STN)
BIOSIS(STN)
EMBASE(STN)