

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3964476号

(P3964476)

(45) 発行日 平成19年8月22日(2007.8.22)

(24) 登録日 平成19年6月1日(2007.6.1)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/425 (2006.01)	A 6 1 K 31/425
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
C O 7 D 477/00 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 3 4

請求項の数 1 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平8-129282	(73) 特許権者	000230478
(22) 出願日	平成8年4月26日(1996.4.26)		ワイス株式会社
(65) 公開番号	特開平9-295938		東京都品川区大崎一丁目2番2号
(43) 公開日	平成9年11月18日(1997.11.18)	(74) 代理人	100083301
審査請求日	平成15年3月19日(2003.3.19)		弁理士 草間 攻
		(72) 発明者	町田 良輔
			埼玉県南埼玉郡宮代町中央3丁目10-3
			O
		(72) 発明者	疋田 宗生
			埼玉県富士見市針ガ谷2-5-4-201
		審査官	關 政立
		(56) 参考文献	特開平08-053453 (JP, A)
			特開平07-126189 (JP, A)
			最終頁に続く

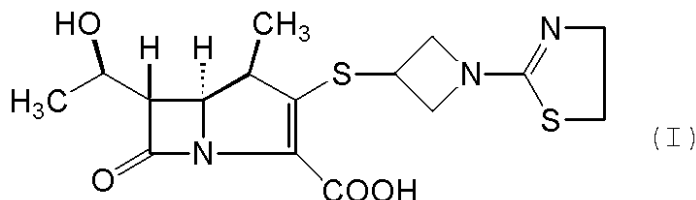
(54) 【発明の名称】 消化性潰瘍治療剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次式(I)

【化1】



で示される(1R, 5S, 6R) - 2 - [1 - (1, 3 - チアゾリン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル] チオ[(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする抗ヘリコバクター・ピロリ(Helicobacter pylori)剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は潰瘍治療剤に係り、詳細には優れた抗菌活性、特にヘリコバクター・ピロリ(Helicobacter pylori)のようなヘリコバクター属菌に対する強力な抗菌活性を有するカルバペネム系化合物およびその薬理的に許容される塩を有効成分とす

る潰瘍治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

ヘリコバクター属のヘリコバクター・ピロリ菌は、ヒトに慢性胃炎や消化性潰瘍を発生させる病原菌として、ここ数年特に注目を浴びてきている病原菌である。すなわちヘリコバクター・ピロリは、ヒトの胃幽門前庭部の胃粘膜～腸管壁に特異的に見いだされるグラム陰性桿菌であり、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の消化性潰瘍患者の胃粘膜から高率に検出されることより、慢性胃炎や消化性潰瘍の発症に関わり合いが問題とされてきた。

この菌は、上述のように胃壁を覆っている粘膜層に定着増殖し、胃上皮粘膜細胞に影響を与えるようなタンパク質を放出し、マクロファージや好中球を引き寄せ、炎症を引き起こすといわれており、ある統計学的な調査によれば、胃炎患者からは65%、胃潰瘍患者からは86%、十二指腸潰瘍患者においてはほぼ100%の割合でこのヘリコバクター・ピロリが検出されるのに対して、患者と同じ年齢の健康なヒトでは、約30%しか感染していない。更に厄介なことには、ヘリコバクター・ピロリの感染と慢性胃炎があると、感染から10～20年以内で消化性潰瘍になる危険率が3～12倍にもなることが種々の実験から示されてきている。このことはいったん治癒した潰瘍の再発にも関連性があり、胃潰瘍については、この菌に感染している患者は70%の高率で1年以内に潰瘍の再発が見られるのに対して、感染していない患者の再発率は10%程度のものでしかなかったとされている。例えば、ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤(H<sub>2</sub>ブロッカー)で治療された患者の50%が6か月以内に、95%が2年以内のうちに潰瘍の再発を起こしているといわれている。

10

20

このようにヘリコバクター・ピロリと慢性胃炎や消化性潰瘍の発症との関連性は、今日ではほぼ定説となっており、もしヘリコバクター・ピロリを完全に除菌できた場合は炎症は完全に消失するのであるが、再び感染すれば胃炎も再発するということであり、ヘリコバクター・ピロリに感染すれば事実上すべての人に慢性表層性胃炎が発生することがわかっているのである。

【0003】

したがって、胃粘膜層に常在するヘリコバクター・ピロリを除菌する薬剤を開発できれば、消化性潰瘍の発症を抑えるばかりでなく、潰瘍再発の予防にもつながることより、アメリカにおいては1994年にNIHが潰瘍に対する治療として2週間のコースの抗菌剤治療を初めて推奨している。このNIHが推奨した療法は、アモキシシリンまたはテトラサイクリンの抗菌剤と、メトロニダゾールの抗菌剤と、ヘリコバクター・ピロリに対して弱い抗菌活性しか示さないビスマス製剤の併用療法である。また、FDAは1995年12月にマクロライド系抗菌剤であるクラリスロマイシンと、H<sub>2</sub>ブロッカーであるラニチジンもしくはプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾールとビスマスとの併用による2つの新しい4週間コースの処方ヘリコバクター・ピロリ感染の療法として承認するよう推薦している。

30

これらの療法によりヘリコバクター・ピロリが完全に除菌されるかぎり、潰瘍の再発は生じないとされている。

【0004】

40

【発明が解決しようとする課題】

このように、消化性潰瘍治療あるいは潰瘍再発防止を目的としたNIHまたはFDAが推奨するヘリコバクター・ピロリの除菌のための処方、ビスマス製剤が中心ではあるものの、基本的にはアモキシシリンまたはテトラサイクリン等の強力な抗菌活性を有する抗生物質、あるいはクラリスロマイシン、メトロニダゾールのような強力な抗菌剤により、胃粘膜部に定着増殖するヘリコバクター・ピロリを殺菌的に除菌することが有効であるとする考え方である。

しかしながら、これら抗生物質あるいは抗菌剤にあつては、種々の病原菌に基づく疾患治療のために長期にわたり処方されてきた薬剤であるため耐性菌の出現が問題とされ、すでにメトロニダゾールに関しては耐性を有するヘリコバクター・ピロリの報告さえなされて

50

いる。

また、数種類の薬剤の併用によるため、個々の薬剤を服用する場合以上の注意が必要となり、嘔吐や下痢等の副作用の出現が問題とされている。

したがって、単独投与でより有効かつ耐性の問題のなくヘリコバクター・ピロリの除菌ができ、その結果有効な消化性潰瘍治療剤となる薬剤の開発が望まれている現状である。

本発明はかかる点を解決することを目的とする。

【 0 0 0 5 】

【課題を解決するための手段】

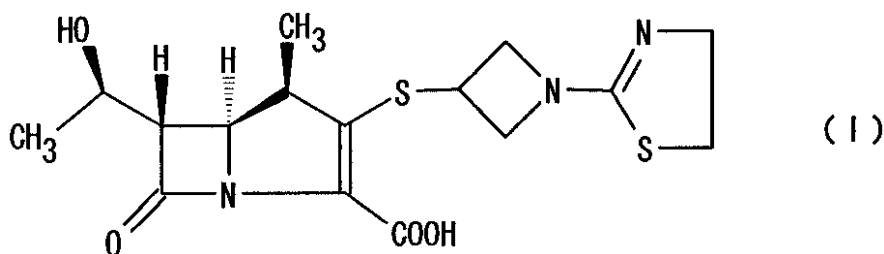
本発明者らは、各種抗生物質のなかでも、耐性菌の問題が認められない比較的開発が新しいカルバペネム系抗生剤に着目し、カルバペネム骨格の1位にメチル基が導入され、2位の置換基として特異的構造を有するまったく新しいカルバペネム系化合物を提供してきている。そして本発明者らが提案したこれら化合物には、ヘリコバクター・ピロリに対してこれまでにない強力な抗菌活性が認められ、ヘリコバクター・ピロリが完全に除菌されることを新規に見だし、その結果このもの単独で有効な消化性潰瘍治療剤となることを確認し、本発明を完成したのである。

10

すなわち本発明は、次式( I )：

【 0 0 0 6 】

【化 2】



20

30

【 0 0 0 7 】

で示される( 1 R , 5 S , 6 S ) - 2 - [ 1 - ( 1 , 3 - チアゾリン - 2 - イル ) アゼチジン - 3 - イル ] チオ - 6 - [ ( R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 - メチル - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする消化性潰瘍治療剤を提供する。

【 0 0 0 8 】

更に本発明は、別の態様において上記式( I )で示される化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする慢性表層性胃炎治療剤を提供する。

また本発明は、さらに別の態様において上記式( I )で示される化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする抗ヘリコバクター・ピロリ剤をも提供するものである。

40

【発明の実施の形態】

【 0 0 0 9 】

本発明において前記式( I )で示される化合物は、強力な抗菌活性を有するカルバペネム系化合物として、すでに臨床的に開発が行なわれている化合物であるが(特開平8 - 53453号公報)、この化合物自体がヘリコバクター・ピロリに対して抗菌作用があることはなら知られていなかったものである。

本発明者らの検討によれば、前記式( I )で示される化合物は、ヘリコバクター・ピロリに対してN I HまたはF D Aが併用療法を推奨しているアモキシシリンあるいはクラリス

50

ロマイシンに比較して特に優れた抗菌活性を有するものであり、したがって、この化合物単独投与により胃粘膜内部に常在するヘリコバクター・ピロリを完全に除菌することができる。その結果、かかる内在菌の存在により誘発される消化性潰瘍、慢性表層性胃炎等の発症が完全に抑えられるとともに、これらの潰瘍、胃炎の治療ができ、さらに、治癒された潰瘍の再発防止につながる事となる。

特に、慢性表層性胃炎のなかでも慢性萎縮性胃炎は放置すれば胃腺ガンに発展していく現状下では、ヘリコバクター・ピロリと胃ガン発生との関連性も問題視されている。その点から考えれば、ヘリコバクター・ピロリを有効に除菌する式(Ⅰ)の化合物は、将来的には胃ガン発生予防薬剤として有効なものである。

なお、前記式(Ⅰ)で示される化合物は、このもの単独投与で潰瘍治療剤となり得るものであるが、この化合物に加えて他の抗菌剤あるいはH<sub>2</sub>プロツカー等の他の薬剤を適宜組み合わせ使用できることはいうまでもない。

10

#### 【0010】

以下に、本発明の式(Ⅰ)で示される化合物のヘリコバクター・ピロリに対する抗菌活性を示せば以下のとおりである。

抗ヘリコバクター・ピロリ作用：

(試験方法)

10%馬脱織血含有のTrypticase Soy Agar(BBL)を用いて微好気、高湿度条件下で37にて2日間培養したヘリコバクター・ピロリ菌5株をTrypticase Soy Brothに10<sup>6</sup>cfu/mlになるように懸濁させ、この菌懸濁液を、試験薬剤含有の10%馬脱織血液寒天培地に接種し、同条件下で培養後、最小発育阻止濃度(MIC値)を測定した。使用したヘリコバクター・ピロリ菌は、長崎大学医学部において消化性潰瘍患者から内視鏡的生検法により胃粘膜より採取し、培養分離した菌を分与したものである。

20

なお、陽性対照として、NIHならびにFDAが推奨しているアモキシシリン、クラリスロマイシンおよびテトラサイクリン系の抗菌剤であるミノサイクリンをおいた。

#### 【0011】

(試験結果)

被験化合物のMIC値を表1に示す。

#### 【0012】

【表1】

30

表1：ヘリコバクター・ピロリに対する抗菌作用

株	M I C ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			
	式 (I)	ミノサイクリン	クラリスロマイシン	アモキシシリン
No. 1	0.0008	0.39	0.1	0.025
No. 11	0.0008	0.2	0.1	0.05
No. 48	0.0008	0.39	0.1	0.1
No. 58	0.0008	0.2	0.05	0.05
No. 66	0.0008	0.39	0.1	0.05

10

20

## 【0013】

表1の結果から明らかなように、本発明の式(I)の化合物は、アモキシシリン、クラリスロマイシンおよびミノサイクリンよりも極めて強い抗菌活性であるMIC値を示していることが判明する。

したがって、式(I)の化合物単独で、ヘリコバクター・ピロリの除菌を行ない、その結果有効に消化性潰瘍あるいは慢性表層性胃炎の治療を行なうものと考えられる。

30

## 【0014】

しかして、本発明の式(I)で示される(1R, 5S, 6S)-2-[1-(1,3-チアゾリン-2-イル)アゼチジン-3-イル]チオ-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする消化性潰瘍治療剤は、その治療目的からみて経口的に投与されるのが好ましく、その投与量は、この化合物が消化性潰瘍治療剤あるいは慢性表層性胃炎治療剤として経口的に投与され、胃粘膜保護作用を発揮すると同時に抗ヘリコバクター・ピロリ活性を発揮するのに十分な量、あるいは、抗ヘリコバクター・ピロリ剤としてヘリコバクター・ピロリを除菌するのに十分なMIC以上の局所濃度を確保するに必要な量であれば良く、具体的には成人1日当たり約0.5~約200mgの範囲内の用量が標準的であり、通常これを1日1回または1日2~3回に分けて経口的に投与することができる。

40

## 【0015】

本発明の有効成分である式(I)で示される化合物はそのもの自体、あるいはその薬理的に許容される塩のいずれの形態でも本発明の治療剤として使用することができる。このような塩の形成は、式(I)の遊離塩基を有機酸または無機酸と処理することにより行なわれる。ここで用いられる有機酸としては、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、トリフロロ酢酸、トリクロロ酢酸等の低級脂肪酸；コハク酸、マレイン酸、フマル酸等の有機酸；安息香酸、p-ニトロ安息香酸等の置換または未置換の安息香酸；メタンスルホン酸、トリフロロメタンスルホン酸等の(ハロ)低級アルキルスルホン酸；ベンゼンスルホ

50

ン酸、p - ニトロベンゼンスルホン酸、p - ブロモベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、2, 4, 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホン酸等の置換または未置換のアリールスルホン酸；ジフェニルリン酸等の有機リン酸を挙げることができる。また無機酸としては、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、ホウフッ化水素酸、過塩素酸、硝酸等が挙げられる。

なかでもとりわけ好ましい薬理的に許容される塩としては、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩の如き有機酸付加塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩の如き無機酸塩が挙げられる。

#### 【0016】

本発明の消化性潰瘍治療剤を製剤化するには、製剤学的に汎用されている製剤技術を用い、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口投与に適した剤形に製剤化することができる。

10

たとえば、上記の製剤学的組成物は、医薬の製剤において慣用されている無機または有機の製剤用担体、例えば、でんぷん、乳糖、白糖、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム等の賦形剤；アカシア、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドン等の結合剤；ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク等の滑沢剤；加工でんぷん、カルシウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の崩壊剤；カルボキシビニルポリマー等とともに、経口的に適した剤形に製剤化することができる。

以下に本発明の製剤例の具体的実施例を示す。

20

#### 【0017】

製剤例1（錠剤）：

組成：

化合物（I）	2 g
乳糖	135 g
結晶セルロース	20 g
とうもろこし澱粉	20 g
3%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液	100 ml
ステアリン酸マグネシウム	3 g

製法：

30

化合物（I）に乳糖、結晶セルロースおよびとうもろこし澱粉を60メッシュのふるいで篩化し、均一に混合した後練合機に入れ、3%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を注加して練合した。次いで16メッシュのふるいで篩化し造粒を行ない、50にて送風乾燥した。乾燥後、整粒を行ない、ステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠機にて錠剤にした後、必要に応じて糖衣もしくはフィルムコーティングして、重量180mgの糖衣錠またはフィルムコーティング錠とした。

#### 【0018】

製剤例2（カプセル剤）：

組成：

化合物（I）	5.0 g
乳糖	125.0 g
コ-ンスターチ	48.5 g
ステアリン酸マグネシウム	1.5 g

40

製法：

上記成分を細かく粉末状にし、均一な混合物となるよう十分混合した後、これをゼラチンカプセルに180mgづつ充填した。

#### 【0019】

**製剤例3 (トローチ剤) :****組成 :**

化合物 (I)	20 mg	
白糖	950 mg	
ヒドロキシプロピルセルロース	5 mg	
ステアリン酸マグネシウム	20 mg	
香料	5 mg	
1錠	1000 mg	

10

**製法 :**

上記の成分を混合し、常法により打錠してトローチ剤とした。

【0020】

**製剤例4 (散剤) :****組成 :**

化合物 (I)	20 mg	
乳糖	980 mg	
計	1000 mg	

20

**製法 :**

上記の成分を混合し、常法により散剤とした。

【0021】

**【発明の効果】**

上記したように本発明の消化性潰瘍治療剤は、経口投与されることにより、胃内において、潰瘍発症の原因菌とされている胃粘液中のヘリコバクター・ピロリを除菌することにより有効に潰瘍治療を行なうばかりでなく、潰瘍治療後の再発防止にに対しても有効なものである。その点で、特に慢性表層性胃炎の治療、さらには将来的に胃ガンの発生予防にもなり得るものであり、その有用性は特に高いものであるといえる。

30

フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A61K 31/425

C07D 477/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)