

# 第 4 9 号

出典：生物活性化合物としての 1, 3 - プロパンジオール誘導体

国際公開番号：WO 9 6 / 3 4 8 4 6  
( 抜粋 )

- ・ 出願人：スコシア ホールディングス ピーエルシー
- ・ 発明者：8 名
- 5 頁：( q ) . **アトピー性湿疹、手の湿疹、乾癬、じんましんおよびアレルギー性疾患を含む皮膚疾患**
- 5 頁：( j ) . **いずれかの疾患治療のための、いずれかの抗真菌剤、とりわけメトロニダゾールおよび抗真菌性イミダゾールおよびニトロイミダゾールおよび種々のタイプの真菌感染症の治療のためのアンフォテリシン**
- 6 頁：( n ) . **いずれかの疾患の治療のための、いずれかのレチノイド、とりわけトレチノインおよび皮膚疾患の治療のための、およびスキン・ケアに使用するためのイソトレチノイン**
- 6 頁：( s ) . **いずれかの疾患の治療のための、いずれかの免疫抑制薬、とりわけ臓器移植後の免疫抑制のための、および乾癬、湿疹、喘息、リウマチ性関節炎および炎症性腸疾患を含む自己免疫および炎症性疾患の治療のためのシクロスポリンおよびタクロリムス**

## (書誌+要約+請求の範囲)

- (19)【発行国】日本国特許庁(JP)  
 (12)【公報種別】公表特許公報(A)  
 (11)【公表番号】特表平11-504914  
 (43)【公表日】平成11年(1999)5月11日  
 (54)【発明の名称】生物活性化合物としての1,3-プロパンジオール誘導体  
 (51)【国際特許分類第6版】

C07C 69/587  
 A61K 31/23 AAA  
 31/40 ACJ  
 ADP  
 31/405 AGZ  
 31/415 ADA  
 31/44 AAB  
 AAK  
 AAM  
 AAN  
 ABA  
 ABF  
 ABJ  
 ABS  
 ACD  
 ACV  
 ADA  
 ADF  
 ADR  
 ADT  
 31/54  
 31/71  
 38/22 ADU  
 38/23 ABL  
 38/28 ABG  
 C07C 69/58  
 229/08  
 317/34  
 323/52  
 C07D207/16  
 209/28  
 209/40  
 213/66  
 233/60 103  
 279/32  
 477/00  
 C07F 9/09

## 【FI】

C07C 69/587  
 A61K 31/23 AAA  
 31/40 ACJ  
 ADP  
 31/405 AGZ  
 31/415 ADA  
 31/44 AAB  
 AAK  
 AAM  
 AAN  
 ABA  
 ABF  
 ABJ

ABS  
ACD  
ACV  
ADA  
ADF  
ADR  
ADT

31/54  
31/71  
C07C 69/58  
229/08  
317/34  
323/52  
C07D207/16  
209/28  
209/40  
213/66  
233/60 103  
279/32  
C07F 9/09 K  
U  
V  
C07D487/04 134  
A61K 37/30 ABL  
37/24 ADU  
37/26 ABG

【審査請求】未請求

【予備審査請求】有

【全頁数】89

(21)【出願番号】特願平8-533121

(86)(22)【出願日】平成8年(1996)5月1日

(85)【翻訳文提出日】平成9年(1997)10月31日

(86)【国際出願番号】PCT/GB96/01053

(87)【国際公開番号】WO96/34846

(87)【国際公開日】平成8年(1996)11月7日

(31)【優先権主張番号】9508823. 3

(32)【優先日】1995年5月1日

(33)【優先権主張国】イギリス(GB)

(31)【優先権主張番号】9517107. 0

(32)【優先日】1995年8月21日

(33)【優先権主張国】イギリス(GB)

(31)【優先権主張番号】9605440. 8

(32)【優先日】1996年3月15日

(33)【優先権主張国】イギリス(GB)

(81)【指定国】EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, S E), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, M W, SD, SZ, UG), AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, M X, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, V N

(71)【出願人】

【氏名又は名称】スコシア ホールディングス ピーエルシー

【住所又は居所】英国、イングランド、サリー、ギルドホード、ジーユウ 3 1エヌエイ、ピースマーシュ、ポーツマス ロード、ウェイバーン パーク、ウェイバーン ハウス(番地なし)

(72)【発明者】

【氏名】ホロビン, デイビッド, フレデリック

【住所又は居所】英国、イングランド、サリー ジーユウ1 1ビーエイ、ギルドホード、ウッドブリッジ メドウズ、エファモル ハウス、スコシア ファーマスーティカルズ リミテッド(番地なし)

(72)【発明者】

【氏名】マンク, メハール

【住所又は居所】英国、イングランド、カーライル シーエイ3 0エイチエイ、キングスタウン ブロードウェイ、キングスタウン インダストリアル エステート、スコシア ファーマスーティカルズ リミテッド、リサーチ アンド ディベロップメント センター(番地なし)

(72)【発明者】

【氏名】マクモーディー, オースチン

【住所又は居所】英国、イングランド、カーライル シーエイ3 0エイチエイ、キングスタウン ブロードウェイ、キングスタウン インダストリアル エステート、スコシア ファーマスーティカルズ リミテッド、リサーチ アンド ディベロップメント センター(番地なし)

(72)【発明者】

【氏名】ノウレス, フィリップ

【住所又は居所】英国、イングランド、カーライル シーエイ3 0エイチエイ、キングスタウン ブロードウェイ、キングスタウン インダストリアル エステート、スコシア ファーマスーティカルズ リミテッド、リサーチ アンド ディベロップメント センター(番地なし)

(72)【発明者】

【氏名】レデン, ピーター

【住所又は居所】カナダ、ノバ スコシア ビー4エヌ 4エイチ8、ケントビル、ピー. オー. ボックス 818、チャップマンドライブ、アナポリス インダストリアル エステート、ユニット 2、エファモル リサーチ インコーポレーテッド(番地なし)

(72)【発明者】

【氏名】ピット, アンドレア

【住所又は居所】英国、イングランド、カーライル シーエイ3 0エイチエイ、キングスタウン ブロードウェイ、キングスタウン インダストリアル エステート、スコシア ファーマスーティカルズ リミテッド、リサーチ アンド ディベロップメント センター(番地なし)

(72)【発明者】

【氏名】ブラッドレー, ポール

【住所又は居所】英国、イングランド、カーライル シーエイ3 0エイチエイ、キングスタウン ブロードウェイ、キングスタウン インダストリアル エステート、スコシア ファーマスーティカルズ リミテッド、リサーチ アンド ディベロップメント センター(番地なし)

(72)【発明者】

【氏名】ウエイクフィールド, ポール

【住所又は居所】英国、イングランド、カーライル シーエイ3 0エイチエイ、キングスタウン ブロードウェイ、キングスタウン インダストリアル エステート、スコシア ファーマスーティカルズ リミテッド、リサーチ アンド ディベロップメント センター(番地なし)

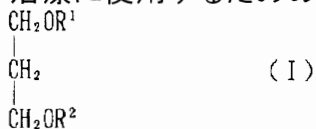
(74)【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】小川 信一 (外2名)

(57)【要約】

治療に使用するための、1, 3-プロパンジオールで連結した構造(I)の化合物。



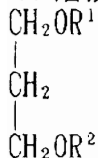
ここでR<sup>1</sup>は望ましくは二つまたはそれ以上のシスまたはトランス二重結合を有するC<sub>12~30</sub>、好ましくはC<sub>16~30</sub>脂肪酸から導かれたアシルまたは脂肪族アルコール基、R<sup>2</sup>は水素またはR<sup>1</sup>と同一または異なるアシルまたは脂肪族アルコール基、またはいずれか他の栄養素、薬剤または他の生活性物質の残基である。

【特許請求の範囲】

ここではナイアシンからなる化合物についてはクレームされていないが、本日と同日に出願された別の出願の主題になっている。

前述した普遍性を限定せず、しかし直前の否認に従って、本発明の局面をクレームする。

1. 治療に使用するための、下記の1, 3-プロパンジオールで連結した構造の化合物。



ここで、 $R^1$ は望ましくは二つまたはそれ以上のシスまたはトランス二重結合を有する $C_{12\sim 30}$ 、好ましくは $C_{16\sim 30}$ 脂肪酸から導かれたアシルまたは脂肪族アルコール基を意味し、 $R^2$ は水素であるか、または $R^1$ と同一、または異なるアシルまたは脂肪族アルコール基、またはいずれか他の栄養素、薬剤または他の生物活性物質の残基である。

2. 特に $R^2$ がヒドロキシまたはアミノ基を有する栄養素、薬剤または他の生物活性物質であるときに、ホスフェート、スクシネートまたは他の二官能性酸基が $R^1$ および/または $R^2$ 基と1, 3-プロパンジオール残基の間に挿入されている請求の範囲1の化合物。

3. 脂肪酸が $n-6$ または $n-3$ 系必須脂肪酸またはオレイン酸またはコロンビン酸またはパリナル酸または共役リノール酸である請求の範囲1または2の化合物。

4. 脂肪酸が $\gamma$ -リノレン酸、ジホモ $\gamma$ -リノレン酸、アラキドン酸、アドレン酸、ステアリドン酸、エイコサペンタエン酸、 $n-3$ 系ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸または共役リノール酸である請求の範囲3の化合物。

5.  $R^2$ は、それが作用する細胞内に入り、または移動して、その作用を発揮するために人体における脂質膜を越えること、または皮膚血脳関門または他のバリアを通過することが要求される薬剤または他の生物活性物質である請求の範囲1、2、3または4の化合物。

6.  $R^2$ が、脂質膜のいずれかの通過にかかわらず、 $R^1$ の作用に追加のための、補足するための、または相乗するための作用を有することが要求される薬剤、ビタミン、アミノ酸、抗酸化剤または他の生物活性物質である請求の範囲1、2、3または4の化合物。

7. 前記いずれかの請求の範囲におけるような化合物の形における活性物質の投与を特徴とする、人体における脂質膜を越える薬剤または他の活性物質の輸送を改善する、または請求の範囲6に示したような作用を確立する方法。

8. 前記請求の範囲1~6のいずれかにおける化合物の使用、または医薬としての使用を特徴とする、人体における脂質膜を越える薬剤または他の活性物質の輸送を含む、または請求の範囲6に述べた作用を確実にすることを含む、治療のための薬剤の製造方法。

9. とりわけ本書に記述したような、請求の範囲1、2、3または4の範囲内にある化合物または化合物のいずれかの群それ自体、または一般的または特異的治療に使用するための化合物または化合物のいずれかの群。

10. 本書に記述し、それ自体新規またはその使用が新規である、いずれかの化合物または化合物の群それ自体、または一般的または特異的治療に使用するためのいずれかの化合物または化合物群。

11. 請求の範囲1~6のいずれか一つに記述した化合物の医薬用途。

12. 請求の範囲1~6のいずれか一つに記述した化合物の、スキンケア用または皮膚疾患治療用調剤の製造における使用。

13. 請求の範囲1~6のいずれか一つに記述した化合物の、食品、食品添加物または食品補給剤製造における使用。

14. 請求の範囲1~6のいずれか一つに記述した化合物を使用する疾患の治療方法。

15. 請求の範囲1~6のいずれか一つに記述した化合物の使用による、経口、非経口、経腸、局所または他の用途のための医薬の製造方法。

16. 二つの脂肪酸を含み、一つの脂肪酸がGLAまたはDGLAであり、他がGLA、DGLA、SA、EPA、DHA、cLA(共役リノール酸)またはCA(コロンビン酸)である、下記の治療のための誘導体としての1, 3-プロパンジオール。

(a) 糖尿病の合併症、とりわけ神経障害および網膜症、および糖尿病および糖尿病前症におけるインシュリンへの応答の改善;

(b) ガン;

(c) 骨関節症;

- (d)リウマチ性関節症；
- (e)ショーグレン(Sjogern)症候群、全身紅斑、潰瘍性腸炎、クローン(Crohn)病およびブドウ膜炎を含む他の炎症性および自己免疫疾患；
- (f)喘息を含む呼吸器疾患；
- (g)多重硬化症、パーキンソン病およびハンチングトン舞踏病を含む神経障害；
- (h)腎臓および尿管疾患；
- (i)心血管疾患；
- (j)色素性網膜炎および老年性退化斑を含む眼の衰退病；
- (k)精神分裂症、アルツハイマー病、注意欠如症、アルコール中毒およびうつ病を含む精神疾患；
- (l)前立腺肥大および前立腺炎；
- (m)インポテンツおよび男性不妊症；
- (n)乳房痛；
- (o)男性型禿頭症；
- (p)骨粗鬆症；(q)アトピー性湿疹、手の湿疹、乾癬、じんましんおよびアレルギー性疾患を含む皮膚疾患；
- (r)失読症および他の無気力症；
- (s)ガン悪液質17. 請求の範囲16、とりわけ(a)、(g)、(i)、(j)、(k)、(q)および(r)に記述した疾患の治療のための、二つの脂肪酸を含み、一つの脂肪酸がAAであり、他がAA、GLA、DHA、DGLAまたはEPAである1, 3-プロパンジオール誘導体。
18. 請求の範囲16、とりわけ(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(p)、(r)および(s)に記述した疾患のいずれか一つの治療のための、二つの脂肪酸を含み、一つの脂肪酸がEPAであり、他がEPAまたはDHAである1, 3-プロパンジオール誘導体。
19. ジオールが食品、とりわけ健康促進のための官能性食品または栄養剤の成分として、栄養補足剤として、または食品添加物として用いられる請求の範囲16~18に記述した1, 3-プロパンジオール。
20. 臨床栄養に用いた製造物において、ジオールが経腸または非経口投与に用いられる、請求の範囲16~18に記述した1, 3-プロパンジオール。
21. ジオールが化粧品の、または皮膚またはヘアのケアに用いる他の調製剤の成分として用いられる請求の範囲16~18に記述した1, 3-プロパンジオール。
22. 請求の範囲16~18に記述した1, 3-プロパンジオール自体。
23. 一つの位置がGLA、DGLA、AA、SA、cLA、EPAまたはDHAから取り出した脂肪酸によって占められ、他の位置が下記のリストから選ばれた薬品によって占められ、かかる化学構造によって該脂肪酸および該薬品が本書に記述した結合の一つによって1, 3-プロパンジオールと結合している、誘導体としての1, 3-プロパンジオール。
- (a)いずれかの疾患、とりわけ精神病、神経疾患、行動疾患、苦痛、および他の疾患、および特にうつ病、睡眠および偏頭痛の治療のためのトリプトファン；
- (b)いずれかの疾患、とりわけうつ病、多重硬化症および慢性疲労症候群の治療のためのフェニアラニン；
- (c)いずれかの疾患、とりわけ酸化窒素の生産が不完全である疾患の治療のためのアルギニン；
- (d)いずれかの疾患、とりわけ筋肉弱体化、心不全、慢性疲労症候群、アルツハイマー病、および末梢神経障害の治療のためのカルニチンまたはカルニチン誘導体；
- (e)いずれかの疾患のための、いずれか他のアミノ酸または関連物質、またはいずれかの疾患、とりわけガンの治療のためのアミノレブリン酸またはその誘導体；
- (f)いずれかの疾患、とりわけ筋ジストロフィ、心不全、慢性疲労およびアルツハイマー病および他の痴呆の治療のためのアデニロスクシネートまたは関連物質；
- (g)いずれかの疾患、とりわけ痛みのある炎症性疾患、アルツハイマー病および他の痴呆、および血小板凝集が抑制されるべきいずれかの疾患の治療のためのアスピリン、サリチル酸、インドメタシン、イブプロフェン、またはいずれかの非ステロイド系抗炎症剤；
- (h)いずれかの適切な感染症の治療のための、いずれかの抗生物質、とりわけテトラサイクリン、クリンダマイシン、ミノサイクリン、クロルテトラサイクリンおよび座瘡の治療のためのエリスロマイシン；
- (i)いずれかの疾患の治療のための、いずれかの抗マラリア剤または抗原生動物薬、とりわけクロロキン、メパクリン、キナクリンおよびマラリア、原生動物疾患、炎症性疾患および精神分裂症の治療のためのメフロキン；
- (j)いずれかの疾患の治療のための、いずれかの抗真菌剤、とりわけメトロナゾールおよび抗真菌性イミダゾールおよびニトロイミダゾールおよび種々のタイプの真菌感染症の治療のためのアンフォテリシン；
- (k)いずれかの疾患の治療のための、いずれかの抗炎症性ステロイド、とりわけハイドロコチゾンお

よび皮膚疾患の治療のためのベータメタゾンおよび喘息の治療のためのベクロメタゾンおよびブデソニド;

(l) いずれかの疾患の治療のための生殖腺ステロイド、とりわけエストロゲンおよび卵巣不全および骨粗鬆症の治療のためのプロゲステゲンおよび精巣不全の治療のためのアンドロゲン;

(m) いずれかの疾患の治療のための、いずれかのアドルナルステロイド、とりわけ老化に関連する疾患の治療のためのデヒドロエピアンドロステロン;

(n) いずれかの疾患の治療のための、いずれかのレチノイド、とりわけトレチノインおよび皮膚疾患の治療のための、およびスキン・ケアに使用するためのイソトレチノイン;

(o) ガンの治療のための、いずれかの抗ガン剤;

(p) 精神分裂症および他の精神病の治療のための、いずれかの抗精神病薬;

(q) いずれかの疾患の治療のための、とりわけうつ病の治療のための、いずれかの抗うつ薬;

(r) いずれかの疾患の治療のための、とりわけ不安およびパニック発作の治療のための、いずれかの抗不安薬;

(s) いずれかの疾患の治療のための、いずれかの免疫抑制薬、とりわけ臓器移植後の免疫制御のための、および乾癬、湿疹、喘息、リウマチ性関節炎および炎症性腸疾患を含む自己免疫および炎症性疾患の治療のためのシクロスポリンおよびタクロリムス;

(t) いずれかの疾患、とりわけ過剰胃酸生産または胃酸度に対する防御低下と関連した疾患の治療のための、いずれかのプロトン・ポンプ禁止剤またはH<sub>2</sub>拮抗薬;

(u) いずれかの疾患、とりわけ液体の停留および高血圧に関連した疾患の治療のための、いずれかの利尿剤;

(v) いずれかの疾患、とりわけ心血管疾患のために用いる、いずれかの抗カルシウム剤;

(w) いずれかの疾患、とりわけ心血管疾患のために用いる、いずれかのアンギオテンシン変換酵素抑制剤またはアンギオテンシン拮抗剤;

(x) いずれかの疾患、とりわけ心血管疾患のために用いる、いずれかのベータ・ブロッカー;

(y) いずれかの疾患のために用いる、いずれかの抗テンカン剤、とりわけフェニトイン、カルバマゼピン、バルプロエート、エトサクシミド、ビガバトリンまたはテンカンの治療のためのラモトリジン;

(z) いずれかの疾患の治療のための、いずれかの脂質低下薬、とりわけコレステロール低下およびコレステロール緩和のために用いたフィブレートおよびスタチン;

(aa) 糖尿病の治療に用いた、いずれかの経口血糖低下剤またはインシュリン感応剤;

(bb) 骨粗鬆症、ページェット病またはガンの治療に用いた、いずれかのビスホスホネート; (cc) ジアトリゾエート化合物、イオジパミド、イオグリカメート、イオパノエート、イオフェンジレート、イオタラメート、イオキサグレート、メトリザミドおよび関連化合物を含む放射線医療において用いた、いずれかの対照剤;

(dd) 脂質またはタンパク質自体が治療に用いられた疾患の治療に用いるための、インシュリン、カルシトニン、エリスロポイエチンおよび他の脂質を含む脂質およびタンパク質;

(ee) いずれかの治療に用いた、または食品、栄養補給剤またはビタミンの効果的供給の方法としての食品添加物に用いた、いずれかのビタミン;

(ff) いずれかの疾患、とりわけ抗酸化剤が特に有効であろう、心血管疾患、ガンおよび炎症性不全を含む疾患の治療に用いた、いずれかの抗酸化剤および食品または他の防腐剤または食品、食品添加剤または栄養補給剤として用いる、いずれかの抗酸化剤;

(gg) いずれかのポリフィリン・クロリンまたはバクテリオクロリンにもとづく薬剤、とりわけガンの光学的療法に用いるクロリンのテトラキス(ヒドロキシフェニル)誘導体。

24. 請求の範囲23に記した1, 3-プロパンジオール自体。