

Organización y
Digitalización CSA Ltda

QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-78392

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

AGENTE TERAPEUTICO PARA LA ENFERMEDAD DE INFLAMACION DEL INTESTINO
QUE CONTIENE COMO INGREDIENTE ACTIVO DERIVADO DE 2-AMINO-1,3-
PROPANEDIOL, O METODO PARA TRATAR LA ENFERMEDAD DE INFLAMACION DEL
INTESTINO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/137

71. SOLICITANTE

KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO

CHIYODA-KU, TOKYO, JAPON

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,



No. 08-078392- -00000-0000

Fecha: 2008-07-29 14:57:45 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **KYORIN PHARMACEUTICAL
CO., LTD.**

Dirección: 5, Kanda Surugadai 2-chome,
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8311, Japón

Nacionalidad o Domicilio: Chiyoda-ku, Tokyo,
Japón

Lugar de Constitución: Japón

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: Jiescobar@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número 39.779.452 T.P.68.228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/JP2007/051887

Fecha

5 de febrero 2007

Publicación Internacional No.

WO 2007/091501 A1

Fecha

16 de agosto de 2007

**6 TÍTULO (54) AGENTE TERAPEUTICO PARA LA ENFERMEDAD DE INFLAMACIÓN DEL INTESTINO.
QUE CONTIENE COMO INGREDIENTE ACTIVO DERIVADO DE 2-AMINO-1,3-PROPANEDIOL, O MÉTODO PARA
TRATAR LA ENFERMEDAD DE INFLAMACIÓN DEL INTESTINO.**

7 Clasificación Internacional (51)

A61K 31/137

8 Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

JAPÓN

(32) Fecha

6 de febrero de 2006

(31) Número de Solicitud

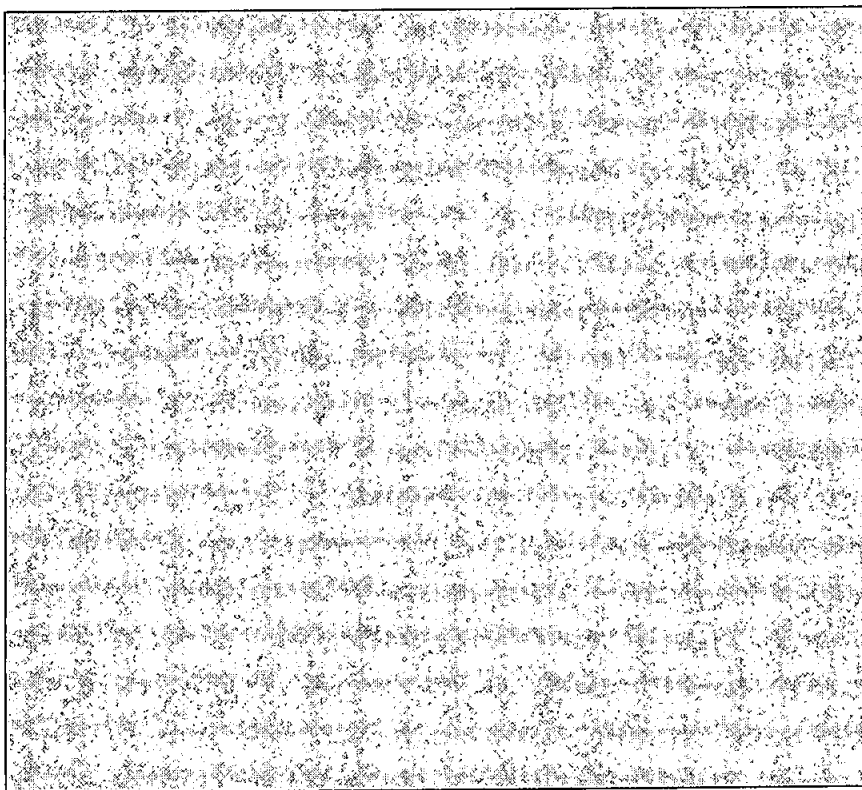
2006-027883

9 Comprobante de pago No. 8 - 54.044 // 08 - 43.925 // 08 - 49.805 // 8 - 54.068 // 8 - 54.069

Fecha 08/07/08 // 04/06/08 // 20/06/08 // 08/07/08 // 08/07/08

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12. Solicito la concesión de la patente

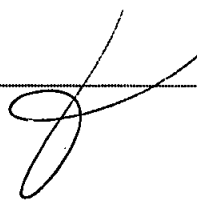
NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

2
P-1266

RECIBO DE CADA APLICADO AL ASUNTO No.

RESPONSABLE :


SON: DOSCIENTOS SESENTA Y SEIS MIL PESOS

1 50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES 12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES \$ TOTAL : 266,000.00 266,000.00

CANT. RENTISTID CONCEPTO TOTAL CONCEPTO

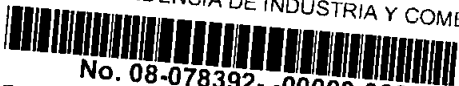
***** C O N C E P T O *****

CLARKE MODET Y CO. COLMBECONSIGNACION BANCO DE BOGOTA 062754387 79508623 08/07/2008 41,350,000.00

DEPOSITANTE TIPO PAGO BANCO CUENTA No. PAGO FECHA PGO Vr. PAGO

***** CONSIGNACION *****

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-078392-000000-0000

Fecha: 2008-07-29 14:57:45 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

RECIBO OFICIAL DE CADA : 8 - 54,044
FECHA : JULIO 8 DE 2008

NIT :

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 43,925
FECHA : JUNIO 4 DE 2008



**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3418225	03/06/2008	39,390,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	226,000.00
		TOTAL :	\$ 226,000.00

SON: DOSCIENTOS VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

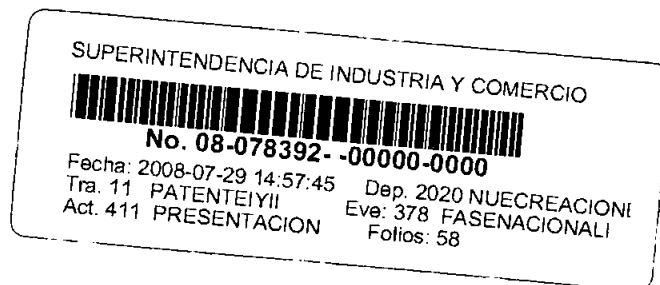
ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

P-1266

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 49,805
FECHA : JUNIO 20 DE 2008



**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3418236	20/06/2008	46,620,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

P-1266
4

NIT : 800174008-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 8 - 54,068
FECHA : JULIO 8 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-078392- -00000-0000

Fecha: 2008-07-29 14:57:45 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79508623	08/07/2008	41,350,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
32		CARATULAS DE PATENTE	2,000.00
		TOTAL :	\$ 2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

P-1266
5

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 8 - 54,069
FECHA : JULIO 8 DE 2008

NIT :



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MORET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79508623	08/07/2008	41,350,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		32 CARATULAS DE PATENTE	2,000.00
		TOTAL :	\$ 2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

P-1266
6

ANEXOS

INVENTORES

1.)

KOJIMA, Ryotaro

(3-1, Tsurugaoka 5-chome, Fujimino-shi, Saitama 356-8511, Japón);

2.)

NAKAMARU, Koichi

(3-1, Tsurugaoka 5-chome, Fujimino-shi, Saitama 356-8511, Japón);

3.)

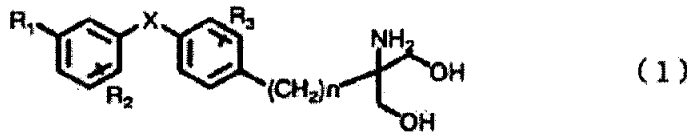
YASUE, Tokutarou

(2399-1 Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 329-0114, Japón).

RESUMEN

Un agente terapéutico y profiláctico para tratar enfermedades inflamatorias del intestino.

El agente comprende un derivado de 2-amino-1,3-propanediol (por ejemplo, hidrocloreuro de 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanediol) representado por la fórmula química (I) o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



El agente es útil en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Crohn, la enfermedad de Crohn en el intestino grueso, la enfermedad intestinal de Behcet, la colitis ulcerativa, la úlcera rectal sangrante y la pouchitis.

DESCRIPCIÓN

AGENTE TERAPEUTICO PARA LA ENFERMEDAD DE INFLAMACION DEL INTESTINO, QUE CONTIENE COMO IGREDIENTE ACTIVO DERIVADO DE 2- AMINO-1,3-PROPANEDIOL, O MÉTODO PARA TRATAR LA ENFERMEDAD DE INFLAMACION DEL INTESTINO

CAMPO TECNICO

La presente invención se relaciona con un agente terapéutico para tratar enfermedades inflamatorias del intestino que contienen, como ingrediente activo, derivado de 2-amino-1,3-propanediol, un agonista del receptor esfingosina-1-fosfato, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención también se relaciona con un método para tratar enfermedades inflamatorias del intestino.

ANTECEDENTES DE LA TECNICA

Las enfermedades inflamatorias del intestino, representadas por la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, son enfermedades intratables que se desarrollan frecuentemente a edades tempranas y causan dolor abdominal, fiebre, diarrea, hematozequia y otros síntomas. La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria granulomatosa de causas desconocidas que afecta cualquier parte del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano de una manera discontinua. La enfermedad progresa desde úlcera a fibrosis y constricción, que involucra todas las capas de la pared del intestino desde la mucosa hasta la serosa. Está asociada con síntomas sistémicos

tales como dolor abdominal, diarrea crónica, fiebre y mala nutrición. Por otro lado, la colitis ulcerativa se caracteriza por inflamación difusa no específica del intestino grueso por causas desconocidas. LA enfermedad afecta principalmente la mucosa y frecuentemente forma erosiones y úlceras. También está asociada con varios síntomas sistémicos que incluyen la diarrea con sangrado. La enfermedad inflamatoria del intestino también se refiere a otros desórdenes inflamatorios en los intestinos delgado y grueso, incluyendo la enfermedad de Behcet, la colitis ulcerativa, úlcera rectal sangrante y pouchitis. Aunque se cree que la etiología de las enfermedades inflamatorias del intestino involucran una función inmune anormal, la causa exacta de estas enfermedades aún permanece desconocida (Documentos 1 y 2 que no son patentes).

Las medicaciones para las enfermedades inflamatorias del intestino incluyen los inmunosupresores, esteroides, salazosulfapiridina y mesalacina. Aunque los inmunosupresores, en particular antimetabolitos tales como azatiopurina y 6-mercaptopurina, se consideran efectivos contra la enfermedad de Crohn, estos fármacos exhiben baja eficacia en etapas tempranas de administración y frecuentemente causan alergias, pancreatitis, leucopenia y otros efectos colaterales. Las altas dosis de ciclosporina son efectivas contra enfermedades inflamatorias y fistulosas, pero esta droga no puede usarse durante un período prolongado debido a su toxicidad. El Infliximab, un anticuerpo monoclonal que inhibe un factor de necrosis tumoral, es administrado por infusión intravenosa para tratar la enfermedad de Crohn seria o moderada (especialmente aquellas acompañadas de fístula) resistentes a otros tratamientos. Sin

embargo, los efectos a largo término y los efectos colaterales son desconocidos. Otros inmunosupresores potenciales incluyen los bloqueadores de interleucina-1, anticuerpos anti-interleucina-12, anticuerpos anti-CD4, inhibidores adhesivos de molécula, y anticuerpos monoclonales contra citocinas sub-reguladoras y factores de necrosis tumoral. Cada uno de los modelos terapéuticos actuales para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias del intestino tiene sus propia desventajas. Por lo tanto, existe la necesidad de medicamentos más efectivos y seguros (Documentos 3, 4 y 5 no patentes).

Los derivados de 2-amino-1,3-propanediol descritos en la presente solicitud son conocidos como inmunosupresores efectivos usados para impedir el rechazo en transplante de órganos (Literatura de patentes No. 1 y 2). Aunque los derivados de 2-amino-1,3-propanediol actúan como un agonista del receptor esfingosina-1-fosfato, su utilidad en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias del intestino nunca ha sido descrita.

[Documento 1 no patente] El Reporte Anual de 1997 por el Comité de investigación de Desordenes Inflamatorios Intratables: El Ministerio de Salud y Bienestar de Japón.

[Documento 2 no patente] New Engl J Med, 2002, 347: 417-429

[Documento 3 no patente] Am J Gastroenterol, 2001, 96: 1977-1997

[Documento 4 no patente] Nuca Med Commun, 2005, 26: 649-655

[Documento 5 no patente] Saishin Igaku 2004, 59: 1070-1075

[Documento 1 patente] WO2003/029184 Pamphlet

[Documento 2 patente] WO2003/029205 Pamphlet

DESCRIPCION DE LA INVENCION

PROBLEMAS QUE LA INVENCION RESUELVE

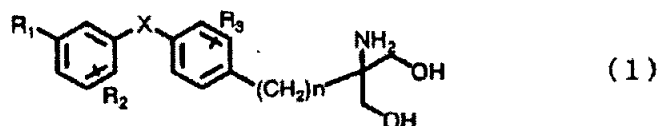
Un objetivo de la presente invención es suministrar un agente terapéutico para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino que contiene, como ingrediente activo, un derivado de 2-amino-1,3-propanediol, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. Otro objetivo es suministrar un método para tratar enfermedades inflamatorias del intestino.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

Los inventores de la presente descubrieron que un derivado de 2-amino-1,3-propanediol, un agonista del receptor esfingosina-1-fosfato, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo es útil en el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias del intestino (la enfermedad de Crohn, la enfermedad de Crohn en el intestino grueso, la enfermedad intestinal de Behcet, la colitis ulcerativa, la úlcera rectal sangrante y la pouchitis) y así visualizaron la presente invención.

Específicamente, la presente invención se refiere a lo siguiente:

1) Un agente terapéutico o profiláctico para enfermedades inflamatorias del intestino, que contiene, como ingrediente activo, un derivado de 2-amino-1,3-propanediol representado por la fórmula química (I):



en donde R1 es un átomo halógeno, un grupo trihalometilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo aralquilo, un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometiloxilo, un grupo fenoxilo, un grupo ciclohexilmetiloxilo, un grupo aralquiloxilo sustituido o no sustituido, un grupo piridilmetiloxilo, un grupo ninamiloxilo, un grupo naftilmetiloxilo, un grupo fenoximetilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo alquiltio menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfinilo menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo benciltio, un grupo acetilo, un grupo nitro o un grupo ciano;

R2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trihalometilo, un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenetilo o un grupo benciloxilo;

R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo benciloxilo, un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo alcoximetilo menor que tiene entre 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alquiltio menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

X es O, S, SO o SO₂; y

N es un entero entre 1 a 4,

O una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2) El agente terapéutico o profiláctico para enfermedades inflamatorias del intestino de acuerdo con 1), en donde el compuesto representado por la fórmula química (;) es

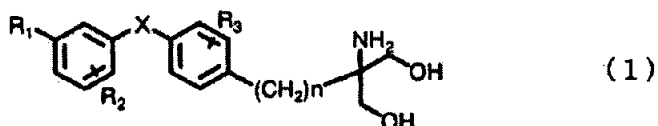
2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanediol.

3) El agente terapéutico o profiláctico para enfermedades inflamatorias del intestino de acuerdo con 1), en donde el compuesto representado por la fórmula química (;) es un hidrocloruro de 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanediol.

4) El agente terapéutico o profiláctico para enfermedades inflamatorias del intestino de acuerdo con 1) a 3), en donde la enfermedad inflamatoria del intestino es la enfermedad de Crohn, la enfermedad de Crohn en el intestino

grueso, la enfermedad intestinal de Behcet, la colitis ulcerativa, la úlcera rectal sangrante y la pouchitis.

5) Un método para tratar enfermedades inflamatorias del intestino, usando como ingrediente activo un derivado de 2-amino-1,3-propanediol representado por la fórmula química (I):



en donde R1 es un átomo halógeno, un grupo trihalometilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo aralquilo, un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometiloxilo, un grupo fenoxilo, un grupo ciclohexilmetiloxilo, un grupo aralquilo oxilo sustituido o no sustituido, un grupo piridilmetiloxilo, un grupo ninamiloxilo, un grupo naftilmetiloxilo, un grupo fenoximetilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo alquiltio menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfinilo menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo benciltio, un grupo acetilo, un grupo nitro o un grupo ciano;

R2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trihalometilo, un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a

7 átomos de carbono, un grupo fenetilo o un grupo benciloxilo;

R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo benciloxilo, un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo alcoximetilo menor que tiene entre 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alquiltio menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

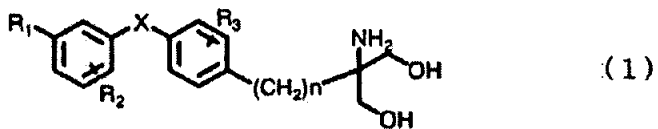
X es O, S, SO o SO₂; y

N es un entero entre 1 a 4,

O una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

6) El método para tratar enfermedades inflamatorias del intestino de acuerdo con 5), en donde la enfermedad inflamatoria del intestino es la enfermedad de Crohn, la enfermedad de Crohn en el intestino grueso, la enfermedad intestinal de Behcet, la colitis ulcerativa, la úlcera rectal sangrante y la pouchitis.

7) Un agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad inflamatoria del intestino, que comprende un derivado de 2-amino-1,3-propanediol representado por la fórmula general (I):



en donde R1 es un átomo halógeno, un grupo trihalometilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo aralquilo, un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometiloxilo, un grupo fenoxilo, un grupo ciclohexilmetiloxilo, un grupo aralquiloxilo sustituido o no sustituido, un grupo piridilmetiloxilo, un grupo ninamiloxilo, un grupo naftilmetiloxilo, un grupo fenoximetilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo alquiltio menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfinilo menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo benciltio, un grupo acetilo, un grupo nitro o un grupo ciano;

R2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trihalometilo, un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenetilo o un grupo benciloxilo;

R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo benciloxilo, un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo alcoximetilo

menor que tiene entre 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alquiltio menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

X es O, S, SO o SO₂; y

N es un entero entre 1 a 4,

O una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con por lo menos un agente terapéutico para una enfermedad inflamatoria del intestino.

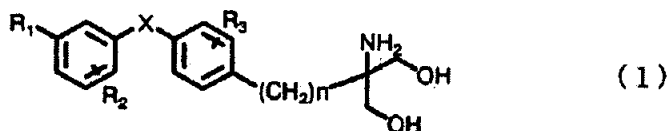
8) El agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad inflamatoria del intestino de acuerdo con 7), en donde el al menos un agente terapéutico para una enfermedad inflamatoria del intestino comprende una sulfasalacina, un esteroide, o un inmunosupresor.

VENTAJAS DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención, se suministra un agente terapéutico o profiláctico para enfermedades inflamatorias del intestino que contiene, como ingrediente activo, un derivado de diarilsulfuro o diarileter que tiene la estructura 2-amino-1,3-propanediol, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. El derivado de diarilsulfuro o diarileter actúa como un un agonista del receptor esfingosina-1-fosfato. También se suministra un método para tratar enfermedades inflamatorias del intestino, incluyendo la enfermedad de Crohn, la enfermedad de Crohn en el intestino grueso, la enfermedad intestinal de Behcet, la colitis ulcerativa, la úlcera rectal sangrante y la pouchitis.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

Los derivados de 2-amino-1,3-propanediol de la presente invención son agonistas del receptor esfingosina-1-fosfato y comprenden un grupo de compuestos representados por la fórmula química (I) y sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:



en donde R1 es un átomo halógeno, un grupo trihalometilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo aralquilo, un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometiloxilo, un grupo fenoxilo, un grupo ciclohexilmetiloxilo, un grupo aralquiloxilo sustituido o no sustituido, un grupo piridilmetiloxilo, un grupo ninamiloxilo, un grupo naftilmetiloxilo, un grupo fenoximetilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo alquiltio menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfinilo menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo benciltio, un grupo acetilo, un grupo nitro o un grupo ciano;

R2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trihalometilo, un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a

7 átomos de carbono, un grupo fenetilo o un grupo benciloxilo;

R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo benciloxilo, un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo alcoximetilo menor que tiene entre 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alquiltio menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

X es O, S, SO o SO₂; y

n es un entero entre 1 a 4.

El término "átomo halógeno" en la formula química (I) de la presente invención incluye un átomo de fluor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. El término "grupo trihalometilo" incluye un grupo trifluorometilo y un grupo trifluoroetilo. El término "un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a 7 átomos de carbono" incluye hidrocarburos de cadena recta o ramificada que tienen entre 1 a 7 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo, hexilo y heptilo.

El término "grupo fenoxilo sustituido o no sustituido" incluye aquellos en que el anillo benceno tiene en cualquier posición un átomo halógeno, tal como un átomo de fluor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo menor que tiene entre

1 a 7 átomos de carbono o un grupo alcoxilo menor que tiene entre 1 a 4 átomos de carbono. El término "grupo aralquilo" es un "grupo aralquilo" y "grupo aralquilo" que incluye un grupo bencilo, un grupo difenilmetilo, un grupo fenetilo y un grupo fenilpropilo. El término "grupo alquilo menor" en "grupo alcoxilo menor que tiene entre 1 a 4 átomos de carbono", "grupo alquiltio menor que tiene 1 a 4 átomos de carbono", "grupo alquilsulfinilo menor que tiene entre 1 a 4 átomos de carbono", y "grupo alquilsulfonilo menor que tiene entre 1 a 4 átomos de carbono" incluye hidrocarburos de cadena recta o ramificada que tienen entre 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, y butilo. El término "grupo aralquilo sustituido o no sustituido" incluye aquellos en que el anillo benceno tiene en cualquier posición un átomo halógeno, tal como un átomo de fluor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a 4 átomos de carbono grupo alcoxilo menor que tiene entre 1 a 4 átomos de carbono.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula química (I) de la presente invención incluye sales de adición ácida tales como hidroccloruros, hidrobromuros, acetatos, trifluoroacetatos, metanosulfonatos, citratos y tartratos.

Ejemplos más específicos del compuesto de formula general (I) son

2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanediol e hidroccloruros de este.

Los compuestos de 'formula general (I) de la presente invención están descritos en, por ejemplo, en el panfleto W003/029184 y el panfleto W003/029205 y pueden ser producidos por las técnicas descritas en estas publicaciones.

Los compuestos de la presente invención o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptable del mismo, así obtenidos son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino. Los agentes terapéuticos de la presente invención son administrados sistémicamente o topicamente y oralmente o parenteralmente. Los compuestos pueden ser formulados como preparaciones orales o parenterales dependiendo de sus propiedades. Específicamente, los ingredientes activos pueden ser mezclados con portadores, excipientes, aglomerantes, diluyentes u otros agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables y formulados como gránulos, polvos, tabletas, capsulas, jarabes, supositorios, suspensiones, soluciones y otras formas de dosificación. Aunque los compuestos pueden ser administrados en diferentes dosis dependiendo de su uso, el peso, edad y condiciones de los pacientes, típicamente son administrados en una dosis única de 0,01 a 100 mg/paciente, preferiblemente en una dosis única de 0,1 a 5 mg/paciente, una a tres veces al día.

Estas preparaciones se pueden usar en combinación con por lo menos una droga usada para tratar enfermedades inflamatorias del intestino. Ejemplos de tales fármacos incluyen sulfasalacinas, esteroides e inmunosupresores.

Ejemplos de sulfasalacinas incluyen mesalacina, olsalacina, sulfasalacina y balsalacida. Ejemplos de esteroides incluyen hidrocortisona, metilprednisolona, budesonida y fosfato de betametasona. Ejemplos de inmunosupresores incluyen azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus, anticuerpo anti-TNF- α y anticuerpo de integrina anti- $\alpha 4$.

Ejemplos

La presente invención será descrita ahora con referencia a los ejemplos. Aunque estos ejemplos se relacionan principalmente con hidrocloruro de 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanediol (El se llamará de aquí en adelante como "KRP-203"), uno de los compuestos representados por la fórmula química (I), otros compuestos también están abarcados por la presente invención y el alcance de la invención de ninguna manera está limitada por estos ejemplos.

Ejemplo 1

Efectos terapéuticos en la colitis inducida por sulfato de sodio dextrán en ratones

La colitis fue inducida en ratones macho BALB/C permitiendo que los animales beban una solución acuosa al 5% de sulfato de sodio dextrán (DSS) (peso molecular promedio =

5000) durante 7 días [Kitajima, s. et. Al., Exp anim, Vol 49, No. 1: 9-15 (2000)]. El KRP-203 disuelto en agua destilada (a 0,01, 0,03 y 0,1 mg/kg) fue administrado oralmente una vez por día durante 8 días, iniciando el día antes de la administración de la solución DSS. Un grupo se le administró agua destilada como placebo.

8 días después de iniciado el período DSS, los ratones fueron anestesiados con dietileter y sacrificados por dislocación cervical. El intestino grande (el segmento del colon al ano) fue removido de animal. Debido a que se conoce que la ingestión de solución DSS causa colitis en ratones lo que causa una disminución en la longitud del intestino grueso [Okayasu, I. et. Al., Gastroenterology, Vol. 98; 694-702 (1990)], la longitud del intestino grueso desde el colon al ano fue medida con calibrador. El intestino grueso fue entonces cortado y abierto longitudinalmente para exponer el lumen y el contenido fue lavado y retirado con salina fisiológica. Los especímenes fueron ensayados y comparados en cuanto a su actividad de mieloperoxidasa, un marcador de la inflamación en la colitis [Grisham, MB. Et. Al., Methods enzymol, Vol. 186: 729-742 (1990)].

La comparación de la longitud del intestino grueso se muestra en la Tabla 1. Los resultados indican que el KRP-203 reduce significativamente la disminución inducida por la colitis en la longitud del intestino grueso.

Tabla 1: Reducción en la disminución de la longitud del intestino grueso por el KRP-203

Grupos ensayados	Número de muestras	Longitud del intestino grueso (mm)
Grupo placebo	8	64,7 ± 1,7 ##
Grupo 0,01mg/kg KRP-203	10	67,4 ± 1,4
Grupo 0,03mg/kg KRP-203	10	72,7 ± 1,5 **
Grupo 0,1mg/kg KRP-203	9	71,4 ± 1,4 *
Grupo normal	4	84,7 ± 2,2

Los datos se dan en promedio ± error estándar.

##: $p < 0,01$ (Ensayo-t de Student en grupo normal)

*: $p < 0,05$ (Ensayo de Dunnett sobre grupo placebo)

**: $p < 0,01$ (Ensayo de Dunnett sobre grupo placebo)

Los resultados del ensayo en cuanto a la actividad de mieloperoxidasa en el intestino grueso se muestran en la Tabla 2. Los resultados indican que el KRP-203 reduce significativamente el aumento inducido por la colitis en la actividad de mieloperoxidasa en el intestino grande.

Tabla 2: Supresión del aumento en la actividad de mieloperoxidasa en el intestino grande por el KRP-203

Grupos ensayados	Número de muestras	Actividad de mieloperoxidasa (U/g de proteína)
Grupo placebo	8	108,2 ± 20,7 ##
Grupo 0,01mg/kg KRP-203	10	55,8 ± 16,2*
Grupo 0,03mg/kg KRP-203	10	36,8 ± 5,9 **
Grupo 0,1mg/kg KRP-203	9	44,4 ± 6,4 **
Grupo normal	4	5,0 ± 0,1

Los datos se dan en promedio ± error estándar.

##: $p < 0,01$ (Ensayo-t de Aspin-Welch en grupo normal)

*: $p < 0,05$ (Ensayo de Dunnett sobre grupo placebo)

**: $p < 0,01$ (Ensayo de Dunnett sobre grupo placebo)

La colitis inducida por DSS en ratones es usada frecuentemente como un modelo de enfermedad de las enfermedades inflamatorias del intestino en humanos [Elson, CO. Et. Al., Gastroenterology, Vol. 109: 1344-1367 (1995); Hibi, T. Et. Al., J Gastroenterol, Vol. 37: 409-417 (2002)]. Así, estos resultados demuestran la utilidad del KRP-203 en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino.

Ejemplo 2

Ejemplo comparativo

Varios fármacos son usados en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino. Inmunosupresores, fármacos usados para prevenir el rechazo en transplante de órganos, son algunas de tales opciones. Igual que para el KRP-203, dos inmunosupresores representativos la ciclosporina y el tacrolimus fueron examinados en cuanto a sus efectos.

La ciclosporina fue disuelta en aceite de soya (a 10 y 30 mg/kg) y fue administrada oralmente una vez al día durante 8 días, iniciando el día antes del inicio del período DSS. Un grupo se le administró aceite de soya como placebo. El aumento en la actividad de mieloperoxidasa en el intestino grande fue suprimido en 54% en el grupo de 10 mg/kg y 73% en el grupo de 30 mg/kg en comparación con el grupo placebo.

El Tacrolimus fue suspendido en una solución acuosa al 0,5% de carboximetilcelulosa sodio (CMC-Na) (a 3 mg/kg) y se administró una vez al día durante 8 días, iniciando el día antes de iniciar el período DSS. Un grupo fue administrado con la solución de CMC-Na al 0,5% como placebo. El aumento en la actividad de mieloperoxidasa en el intestino grande fue suprimida en 37% en el grupo de 3 mg/kg en comparación con el grupo placebo.

El efecto en la colitis inducida por DSS en ratones se comparó entonces entre la ciclosporina y el tacrolimus, dos inmunosupresores representativos, y el KRP-203: El incremento en la actividad de mieloperoxidasa en el intestino grande fue suprimido por la administración de KRP-203 en 51% en el grupo de 0,01 mg/kg, en 69% en el grupo de 0,03 mg/kg y 62% en el grupo de 0,1 mg/kg en comparación con el grupo placebo (Tabla 2). Estos resultados sugieren que menores dosis de KRP-203

tienen un efecto terapéutico comparable o más grande sobre las enfermedades inflamatorias del intestino que la ciclosporina y el tacrolimus.

Ejemplo 3

Efecto del KRP-203 en ratones IL-10 knockout

Ratones B6.129P2-IL10^{<tm1Cgn>}/J (IL-10 knockout) (machos, 5-6 semanas de nacidos) fueron obtenidos para el ensayo. El KRP-203 se disolvió en agua destilada y se administró oralmente en una dosis de 0,1 mg/kg una vez al día durante 4 semanas, iniciando 8 semanas después de haber obtenido los animales. A un grupo solo se le administró agua destilada como placebo. Luego del período de administración, los animales cortados para retirar el intestino grueso, el cual fue luego fijado en formalina. Subsiguientemente, se prepararon tajadas de tejido del intestino grueso fijado en formalina y se mancharon con hematoxilina y eosina. Los segmentos proximal, medio y distal del intestino grueso fueron registrados histológicamente de acuerdo el procedimiento estándar (BergDJ, et. Al., Gastroenterology, 12: 1527-1542 (2002)). Los registros para los tres segmentos fueron sumados juntos para determinar los registros histológicos para animales individuales. Los resultados se dan en promedio $\pm$ error estándar.

Como se muestra en la Tabla 3, el registro histológico fue significativamente inferior en el grupo administrado con KRP-203 que en el grupo placebo, una demostración de que el KRP-203 reduce la colitis en ratones IL-10 knockout. Estos resultados sugieren que el compuesto de ensayo KRP-203 es

efectivo en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino.

Tabla 3: Registro histológico

Grupos ensayados	Número de muestras	Registro histológico
Grupo placebo	8	4,1 ± 1,3 ##
Grupo KRP-203	10	0,3 ± 0,2*

*: $p < 0,05$ vs grupo placebo (Ensayo de Mann -Whitney)

Ejemplo 4

Ejemplo de preparación: Preparación de cápsula (en una cápsula)

Composición

Compuesto (KRP-203)	0,1 mg
D-manitol	247,5 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg

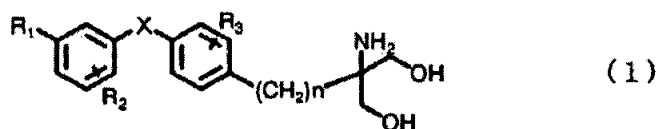
Específicamente, el compuesto de la presente invención fue mezclado con D-manitol. El esterato de magnesio fue entonces mezclado con la mezcla para formar una mezcla en polvo. Esta mezcla fue empacada en una cápsula para hacer una preparación en cápsula.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Tal como ya se estableció, el compuesto de la presente invención probó ser altamente efectivo en un modelo de enfermedad de enfermedades inflamatorias del intestino en humanos y causó una reducción significativa en la lesión del tejido en ratones knockout. Así, los derivados de 2-amino-1,3-propanediol de la presente invención y sus sales e hidratos farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades inflamatorias del intestino. De acuerdo a lo anterior, la presente invención suministra un agente terapéutico y profiláctico para enfermedades inflamatorias del intestino. Incluyendo la enfermedad de Crohn, la enfermedad de Crohn en el intestino grueso, la enfermedad intestinal de Behcet, la colitis ulcerativa, la úlcera rectal sangrante y la pouchitis, lo mismo que un método para tratar o prevenir estas enfermedades.

REIVINDICACIONES

1. Un agente terapéutico y profiláctico para enfermedades inflamatorias del intestino que contiene, como un ingrediente activo, un derivado de 2-amino-1,3-propanediol representado por la fórmula química (I):



en donde R1 es un átomo halógeno, un grupo trihalometilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo aralquilo, un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometiloxilo, un grupo fenoxilo, un grupo ciclohexilmetiloxilo, un grupo aralquilo oxilo sustituido o no sustituido, un grupo piridilmetiloxilo, un grupo ninamiloxilo, un grupo naftilmetiloxilo, un grupo fenoximetilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo alquiltio menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfinilo menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo benciltio, un grupo acetilo, un grupo nitro o un grupo ciano;

R2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trihalometilo, un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenetilo o un grupo benciloxilo;

R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alcóxilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo benciloxilo, un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo alcóximetilo menor que tiene entre 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alquiltio menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

X es O, S, SO o SO₂; y

n es un entero entre 1 a 4,

ó una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El agente terapéutico y profiláctico para enfermedades inflamatorias del intestino de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula química (I) es

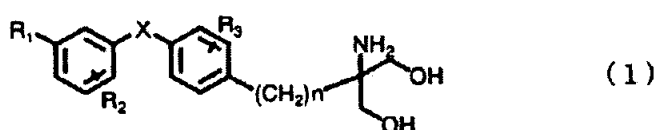
2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanediol.

3. El agente terapéutico y profiláctico para enfermedades inflamatorias del intestino de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula química (I) es un hidrocloruro de 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanediol.

4. El agente terapéutico y profiláctico para enfermedades inflamatorias del intestino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la enfermedad

inflamatoria del intestino es la enfermedad de Crohn, la enfermedad de Crohn en el intestino grueso, la enfermedad intestinal de Behcet, la colitis ulcerativa, la úlcera rectal sangrante y la pouchitis.

5. Un método para tratar una enfermedad inflamatoria del intestino, usando, como ingrediente activo, un un derivado de 2-amino-1,3-propanediol representado por la fórmula química (I):



en donde R1 es un átomo halógeno, un grupo trihalometilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo aralquilo, un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometiloxilo, un grupo fenoxilo, un grupo ciclohexilmetiloxilo, un grupo aralquiloxilo sustituido o no sustituido, un grupo piridilmetiloxilo, un grupo ninamiloxilo, un grupo naftilmetiloxilo, un grupo fenoximetilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo alquiltio menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfinilo menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo benciltio, un grupo acetilo, un grupo nitro o un grupo ciano;

R2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trihalometilo, un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 4

átomos de carbono, un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenetilo o un grupo benciloxilo;

R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo benciloxilo, un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo alcoximetilo menor que tiene entre 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alquiltio menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

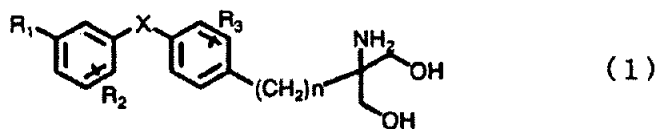
X es O, S, SO o SO₂; y

n es un entero entre 1 a 4,

ó una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El método para tratar una enfermedad inflamatoria del intestino de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la enfermedad inflamatoria del intestino es la enfermedad de Crohn, la enfermedad de Crohn en el intestino grueso, la enfermedad intestinal de Behcet, la colitis ulcerativa, la úlcera rectal sangrante y la pouchitis.

7. Un agente terapéutico y profiláctico para una enfermedad inflamatoria del intestino que comprende un derivado de 2-amino-1,3-propanediol representado por la fórmula química (I):



en donde R1 es un átomo halógeno, un grupo trihalometilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo aralquilo, un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometiloxilo, un grupo fenoxilo, un grupo ciclohexilmetiloxilo, un grupo aralquiloxilo sustituido o no sustituido, un grupo piridilmetiloxilo, un grupo ninamiloxilo, un grupo naftilmetiloxilo, un grupo fenoximetilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo alquiltio menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfinilo menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo benciltio, un grupo acetilo, un grupo nitro o un grupo ciano;

R2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trihalometilo, un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenetilo o un grupo benciloxilo;

R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo benciloxilo, un grupo alquilo menor que tiene entre 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo alcoximetilo

menor que tiene entre 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alquiltio menor que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

X es O, S, SO o SO₂; y

n es un entero entre 1 a 4,

ó una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con por lo menos un agente terapéutico para una enfermedad inflamatoria del intestino.

8. El agente terapéutico y profiláctico para una enfermedad inflamatoria del intestino de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el por lo menos un agente terapéutico y profiláctico para enfermedades inflamatorias del intestino comprende una sulfasalacina, un esteroide, o un inmunosupresor.

受領書

平成19年 2月 5日
特許庁長官

識別番号 100087398
氏名(名称) 水野 勝文 様

以下の書類を受領しました。

項番	書類名	整理番号	受付番号	提出日	出願番号通知(事件の表示)
1	国際出願	FP0377PCT	50700215433	平19. 2. 5	PCT/JP2007/ 51887 以上

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し (注意 電子データが原本となります)

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号	
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	
0-4	様式 PCT/RO/101 この特許協力条約に基づく国際出願願書は、	
0-4-1	右記によって作成された。	JPO-PAS 0340
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (RO/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	FP0377PCT
I	発明の名称	2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体を有効成分とする炎症性腸疾患治療剤又は炎症性腸疾患の治療方法
II	出願人	
II-1	この欄に記載した者は	出願人である (applicant only)
II-2	右の指定国についての出願人である。	米国を除く全ての指定国 (all designated States except US)
II-4ja	名称	杏林製薬株式会社
II-4en	Name:	KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.
II-5ja	あて名	1018311 日本国 東京都千代田区神田駿河台 2 丁目 5 番地
II-5en	Address:	5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018311 Japan
II-6	国籍(国名)	日本国 JP
II-7	住所(国名)	日本国 JP
II-8	電話番号	03-3293-3411
II-9	ファクシミリ番号	03-3293-3470
II-11	出願人登録番号	000001395

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し (注意 電子データが原本となります)

III-1	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only) 小島 僚太郎 KOJIMA, Ryotaro 3568511 日本国 埼玉県ふじみ野市鶴ヶ岡 5-3-1 3-1, Tsurugaoka 5-chome, Fujimino-shi, Saitama 3568511 Japan 日本国 JP 日本国 JP
III-1-1	この欄に記載した者は	
III-1-2	右の指定国についての出願人である。	
III-1-4ja	氏名(姓名)	
III-1-4en	Name (LAST, First):	
III-1-5ja	あて名	
III-1-5en	Address:	
III-1-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-1-7	住所(国名)	日本国 JP
III-2	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only) 中丸 幸一 NAKAMARU, Koichi 3568511 日本国 埼玉県ふじみ野市鶴ヶ岡 5-3-1 3-1, Tsurugaoka 5-chome, Fujimino-shi, Saitama 3568511 Japan 日本国 JP 日本国 JP
III-2-1	この欄に記載した者は	
III-2-2	右の指定国についての出願人である。	
III-2-4ja	氏名(姓名)	
III-2-4en	Name (LAST, First):	
III-2-5ja	あて名	
III-2-5en	Address:	
III-2-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-2-7	住所(国名)	日本国 JP
III-3	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only) 安江 徳太郎 YASUE, Tokutarou 3290114 日本国 栃木県下都賀郡野木町野木 2399-1 2399-1 Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 3290114 Japan 日本国 JP 日本国 JP
III-3-1	この欄に記載した者は	
III-3-2	右の指定国についての出願人である。	
III-3-4ja	氏名(姓名)	
III-3-4en	Name (LAST, First):	
III-3-5ja	あて名	
III-3-5en	Address:	
III-3-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-3-7	住所(国名)	日本国 JP

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し (注意 電子データが原本となります)

IV-1	代理人又は共通の代表者、通知のあて名 下記の者は国際機関において右記のごとく出願人のために行動する。	代理人 (agent)
IV-1-1ja	氏名(姓名)	水野 勝文
IV-1-1en	Name (LAST, First):	MIZUNO, Katsufumi
IV-1-2ja	あて名	1000005 日本国 東京都千代田区丸の内2丁目2番3号 丸の内仲通りビル721
IV-1-2en	Address:	721, Marunouchi-Nakadori Bldg., 2-3, Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1000005 Japan
IV-1-3	電話番号	03-3212-3431
IV-1-4	ファクシミリ番号	03-3201-0368
IV-1-6	代理人登録番号	100087398
IV-2	その他の代理人	筆頭代理人と同じあて名を有する代理人 (additional agent(s) with the same address as first named agent)
IV-2-1ja	氏名	岸田 正行(100067541); 小花 弘路(100108361); 高野 弘晋(100103506)
IV-2-1en	Name(s)	KISHIDA, Masayuki(100067541); OBANA, Hiromichi(100108361); TAKANO, Hiroyuki(100103506)
V	国の指定	
V-1	この願書を用いてされた国際出願は、規則4.9(a)に基づき、国際出願の時点で拘束される全てのPCT締約国を指定し、取得しうるあらゆる種類の保護を求め、及び該当する場合には広域と国内特許の両方を求める国際出願となる。	
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-1-1	出願日	2006年 02月 06日 (06. 02. 2006)
VI-1-2	出願番号	2006-027883
VI-1-3	国名	日本国 JP
VI-2	優先権証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の番号のものについては、出願書類の認証謄本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁に対して請求している。	VI-1
VII-1	特定された国際調査機関(ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)

特許協力条約に基づく国際出願願書
紙面による写し(注意 電子データが原本となります)

VIII	申立て	申立て数	
VIII-1	発明者の特定に関する申立て	—	
VIII-2	出願し及び特許を与えられる国際出願日における出願人の資格に関する申立て	—	
VIII-3	先の出願の優先権を主張する国際出願日における出願人の資格に関する申立て	—	
VIII-4	発明者である旨の申立て(米国を指定国とする場合)	—	
VIII-5	不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て	—	
IX	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
IX-1	願書(申立てを含む)	4	✓
IX-2	明細書	12	✓
IX-3	請求の範囲	3	✓
IX-4	要約	1	✓
IX-5	図面	0	—
IX-7	合計	20	
	添付書類	添付	添付された電子データ
IX-8	手数料計算用紙	—	✓
IX-17	PCT-SAFE 電子出願	—	—
IX-19	要約書とともに提示する図の番号		
IX-20	国際出願の使用言語名	日本語	
X-1	出願人、代理人又は代表者の記名押印	/100087398/	
X-1-1	氏名(姓名)	水野 勝文	
X-1-2	署名者の氏名		
X-1-3	権限		

受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日	
10-2	図面	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であつてその後期間内に提出されたものの実際の受理の日(訂正日)	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP
10-6	調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない	

国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007 年 8 月 16 日 (16.08.2007)

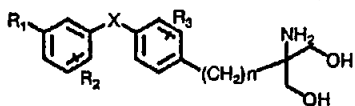
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/091501 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/137 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/051887
- (22) 国際出願日: 2007 年 2 月 5 日 (05.02.2007)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2006-027883 2006 年 2 月 6 日 (06.02.2006) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018311 東京都千代田区神田駿河台 2 丁目 5 番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (73) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小島 僚太郎 (KOJIMA, Ryotaro) [JP/JP]; 〒3568511 埼玉県ふじみ野市鶴ヶ岡 5-3-1 Saitama (JP). 中丸 幸一 (NAKAMARU, Koichi) [JP/JP]; 〒3568511 埼玉県ふじみ野市鶴ヶ岡 5-3-1 Saitama (JP). 安江 徳太郎 (YASUE, Tokutarou) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木 2 3 9 9-1 Tochigi (JP).
- (74) 代理人: 水野 勝文, 外 (MIZUNO, Katsufumi et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内 2 丁目 2 番 3 号 丸の内仲通りビル 7 2 1 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (82) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASE COMPRISING 2-AMINO-1,3-PROPANEDIOL DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT, AND METHOD FOR TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

(54) 発明の名称: 2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体を有効成分とする炎症性腸疾患治療剤又は炎症性腸疾患の治療方法



(1)

(57) Abstract: Disclosed is a 2-amino-1,3-propanediol derivative represented by the formula (1) (e.g., 2-amino-2-[4-(3-benzoyloxyphenylthio)-2-chlorophenyl]ethyl-1,3-propanediol hydrochloride), which is a sphingosine-1-phosphate receptor agonist, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. It is found that the derivative, salt or solvate is useful as a therapeutic

agent or a prophylactic agent for an inflammatory bowel disease such as Crohn's disease, Crohn's disease of large intestine, intestinal Behcet's disease, ulcerative colitis, hemorrhagic rectal ulcer or pouchitis.

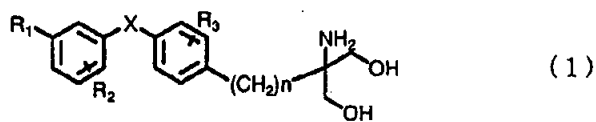
[続葉有]

WO 2007/091501 A1



(57) 要約:

化学式(1)



で示されるスフィンゴシン-1-リン酸受容体アゴニストである2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体(具体例: 2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]エチル-1, 3-プロパンジオールの塩酸塩)、又は薬学的に許容されるその塩ならびに水和物は炎症性腸疾患クローン病、大腸クローン病、腸管型ベーチェット病、潰瘍性大腸炎、出血性直腸潰瘍又は回腸囊炎の治療剤又は予防剤として有用であることを見出した。

明 細 書

2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体を有効成分とする炎症性腸疾患治療剤又は炎症性腸疾患の治療方法

技術分野

- [0001] 本発明はスフィンゴシン-1-リン酸受容体アゴニストである2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体、或いは薬学的に許容されるその塩ならびに水和物を有効成分とする炎症性腸疾患治療剤又は炎症性腸疾患の治療方法に関する。

背景技術

- [0002] 炎症性腸疾患とは主にクローン病および潰瘍性大腸炎が代表的疾患で、比較的若年層から発症して腹痛・発熱・下痢・下血などの症状を引き起こす難病である。クローン病は口腔から肛門まで全消化管を非連続性に粘膜から腸管全層に潰瘍、繊維化、狭窄と病変が進展する原因不明の肉芽腫性炎症性病変で、腹痛、慢性下痢、発熱、栄養障害などの全身症状を示す病変と定義されている。また潰瘍性大腸炎は主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のび慢性非特異性炎症であり、血性下痢をはじめ種々の全身症状を示す疾患である。この他に炎症性腸疾患には、小腸又は大腸に発症する腸炎を意味し、腸管型ベーチェット病、潰瘍性大腸炎、出血性直腸潰瘍或いは回腸囊炎などが含まれる。炎症性腸疾患の原因に関しては、免疫機能異常が関与すると考えられているが、直接原因となるものは今だ不明である(非特許文献1、2)。
- [0003] 炎症性腸疾患の薬物療法には、免疫抑制薬、ステロイド剤、サラゾスルファピリジン或いはメサラジン等が用いられている。免疫抑制薬では、特にアザチオプリンや6-メルカプトプリンなどの代謝拮抗物質はクローン病に効果があるといわれているが、投与早期の臨床効果は低く、しばしばアレルギー、肺炎、白血球減少といった副作用がある。高用量のシクロスポリンは炎症性と瘻孔性疾患には治療効果を示しているが、長期使用は種々の毒性のために禁忌である。腫瘍壊死因子を阻害するモノクローナル抗体、インフリキシマブが、他の治療に抵抗性の中等症あるいは重症のクローン病(特に瘻孔を伴う)に静注で用いられるが長期の効果および副作用は明らかにな

っていない。その他の有力な免疫制御療法は、インターロイキン-1遮断薬、インターロイキン-12に対する抗体、抗CD4抗体、付着分子阻害薬、ダウンレギュレイトリーサイトカイン或いは腫瘍壊死因子に対するモノクローナル抗体が試みられている。これらの多くの経験的な治療アプローチがあるものの、炎症性腸疾患に対する今日の薬物療法は不完全である。従ってより効果的で安全性の高い薬物の開発が望まれている(非特許文献3、4、5)。

- [0004] 本願に記載する2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体は免疫抑制剤で組織移植拒絶反応に有用であることが知られている(特許文献1, 2)。本願の2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体はスフィンゴシン-1-リン酸受容体アゴニストであるが、炎症性腸疾患治療剤としての有用性については知られていなかった。

非特許文献1:厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班、平成9年度研究報告書

非特許文献2:New Engl J Med, 2002, 347: 417-429

非特許文献3:Am J Gastroenterol, 2001, 96: 1977-1997

非特許文献4:Nucl Med Commun, 2005, 26:649-655

非特許文献5:最新医学、2004、59:1070-1075

特許文献1:WO2003/029184パンフレット

特許文献2:WO2003/029205パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0005] 本発明の目的は、2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体、又は薬学的に許容されるその塩ならびに水和物を有効成分とする炎症性腸疾患治療剤又は炎症性腸疾患の治療方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

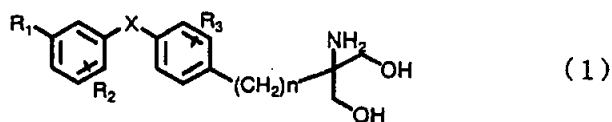
- [0006] 本発明者らは、スフィンゴシン-1-リン酸受容体アゴニストである2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体、又は及薬学的に許容されるその塩ならびに水和物が、炎症性疾患(クローン病、大腸クローン病、腸管型ベーチェット病、潰瘍性大腸炎、出血性直腸潰瘍又は回腸囊炎)の治療及び予防に有用であることを見出し、本発明を

完成したものである。

[0007] 即ち、本発明は

1) 化学式(1)

[0008] [化1]



[0009] [式中、 R_1 はハロゲン原子、トリハロメチル基、ヒドロキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、置換基を有しても良いフェニル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、フェノキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、シンナミルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、フェノキシメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基、炭素数1～4の低級アルキルスルフィニル基、炭素数1～4の低級アルキルスルホニル基、ベンジルチオ基、アセチル基、ニトロ基又はシアノ基を示し、 R_2 は水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、フェネチル基又はベンジルオキシ基を示し、 R_3 は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、フェニル基、炭素数1～4の低級アルコキシメチル基又は炭素数1～4の低級アルキルチオ基を示し、XはO、S、SO又はSO₂を示し、nは1～4の整数を示す]

で表される2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体又は薬学的に許容される塩ならびに水和物を有効成分とする炎症性腸疾患の治療剤又は予防剤、

[0010] 2) 前記化学式(1)で表される化合物が2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]エチル-1, 3-プロパンジオールである1)記載の炎症性腸疾患の治療剤又は予防剤、

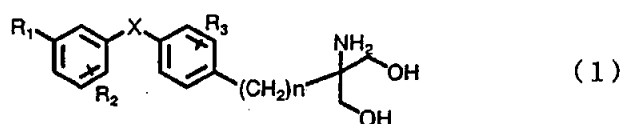
[0011] 3) 前記化学式(1)で表される化合物が2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]エチル-1, 3-プロパンジオールの塩酸塩である

1) 記載の炎症性腸疾患の治療剤又は予防剤、

4) 炎症性腸疾患が、クローン病、大腸クローン病、腸管型ベーチェット病、潰瘍性大腸炎、出血性直腸潰瘍又は回腸囊炎である1)～3)記載の炎症性腸疾患の治療剤又は予防剤、

[0012] 5) 化学式(1)

[0013] [化2]



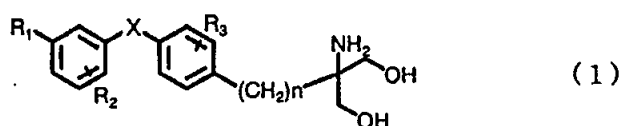
[0014] [式中、 R_1 はハロゲン原子、トリハロメチル基、ヒドロキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、置換基を有しても良いフェニル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、フェノキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、シンナミルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、フェノキシメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基、炭素数1～4の低級アルキルスルフィニル基、炭素数1～4の低級アルキルスルホニル基、ベンジルチオ基、アセチル基、ニトロ基又はシアノ基を示し、 R_2 は水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、フェネチル基又はベンジルオキシ基を示し、 R_3 は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、フェニル基、炭素数1～4の低級アルコキシメチル基又は炭素数1～4の低級アルキルチオ基を示し、XはO、S、SO又はSO₂を示し、nは1～4の整数を示す]

で表される2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体又は薬学的に許容されるその塩ならびに水和物を有効成分として用いることを特徴とする炎症性腸疾患の治療方法、

[0015] 6) 炎症性腸疾患が、クローン病、大腸クローン病、腸管型ベーチェット病、潰瘍性大腸炎、出血性直腸潰瘍又は回腸囊炎である5)記載の炎症性腸疾患の治療方法、

[0016] 7) 化学式(1)

[0017] [化3]



[0018] [式中、 R_1 はハロゲン原子、トリハロメチル基、ヒドロキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、置換基を有しても良いフェニル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、フェノキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、シンナミルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、フェノキシメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基、炭素数1～4の低級アルキルスルフィニル基、炭素数1～4の低級アルキルスルホニル基、ベンジルチオ基、アセチル基、ニトロ基又はシアノ基を示し、 R_2 は水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、フェネチル基又はベンジルオキシ基を示し、 R_3 は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、フェニル基、炭素数1～4の低級アルコキシメチル基又は炭素数1～4の低級アルキルチオ基を示し、XはO、S、SO又はSO₂を示し、nは1～4の整数を示す]

で表される2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体又は薬学的に許容されるその塩ならびに水和物とさらに少なくとも1つの炎症性腸疾患用剤とを組み合わせる炎症性腸疾患の治療剤又は予防剤、

[0019] 8) 炎症性腸疾患用剤がスルファサラジン類剤、ステロイド剤或いは免疫抑制剤である7)記載の炎症性腸疾患の治療剤又は予防剤に関するものである。

発明の効果

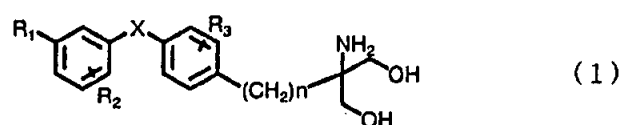
[0020] 本発明はスフィンゴシン-1-リン酸受容体アゴニストである2-アミノ-1, 3-プロパンジオール構造を有するジアリールスルフィド又はジアリールエーテル誘導体又薬

学的に許容されるその塩ならびに水和物を有効成分とする炎症性腸疾患治療剤又は予防剤が提供される。また本発明によって炎症性腸疾患であるクローン病、大腸クローン病、腸管型ベーチェット病、潰瘍性大腸炎、出血性直腸潰瘍又は回腸囊炎の治療又は予防方法が提供される。

発明を実施するための最良の形態

[0021] 本発明のスフィンゴシン-1-リン酸受容体アゴニストである2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体としては下記化学式(1)

[0022] [化4]



[0023] [式中、 R_1 はハロゲン原子、トリハロメチル基、ヒドロキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、置換基を有しても良いフェニル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、フェノキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、シンナミルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、フェノキシメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基、炭素数1～4の低級アルキルスルフィニル基、炭素数1～4の低級アルキルスルホニル基、ベンジルチオ基、アセチル基、ニトロ基又はシアノ基を示し、 R_2 は水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、フェネチル基又はベンジルオキシ基を示し、 R_3 は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、フェニル基、炭素数1～4の低級アルコキシメチル基又は炭素数1～4の低級アルキルチオ基を示し、XはO、S、SO又はSO₂を示し、nは1～4の整数を示す]で表される化合物又は薬学的に許容される塩ならびに水和物である。

[0024] 本発明の化学式(1)において、「ハロゲン原子」とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を表し、「トリハロメチル基」とはトリフルオロメチル基、トリクロロメチル基を表し、「炭素数1～7の低級アルキル基」とは、例えばメチル、エチル、プロピル、イ

ソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルなどの直鎖もしくは分岐した炭素数1～7の炭化水素が挙げられる。

[0025] 「置換基を有しても良いフェノキシ基」とは、ベンゼン環上の任意の位置にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基を有するものが挙げられる。「アラルキル基」、「アラルキルオキシ基」の「アラルキル基」とはベンジル基、ジフェニルメチル基、フェネチル基、フェニルプロピル基が挙げられる。また「炭素数1～4の低級アルコキシ基」、「炭素数1～4の低級アルキルチオ基」、「炭素数1～4の低級アルキルスルフィニル基」、「炭素数1～4の低級アルキルスルホニル基」などの「低級アルキル基」とは、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどの直鎖もしくは分岐した炭素数1～4の炭化水素を表し、「置換基を有しても良いアラルキル基」とは、ベンゼン環上の任意の位置にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基を有するものが挙げられる。

[0026] 本発明における化学式(1)で表される化合物の薬理的に許容される塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、クエン酸、酒石酸塩のような酸付加塩が挙げられる。

[0027] より具体的には2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]エチル-1, 3-プロパンジオール又はその塩酸塩が挙げられる。

[0028] 化学式(1)で示される本発明化合物は、例えばWO03/029184パンフレットおよびWO03/029205パンフレットなどで開示されており、これらの公報に開示された方法によって製造することができる。

[0029] このようにして得られる本発明化合物又は薬学的に許容されるその塩ならびに水和物は、炎症性腸疾患治療剤として有用である。本発明の治療剤は全身的或いは局所的に、経口若しくは非経口で投与される。化合物の剤形は、化合物の性状に応じて変更可能であるが、経口製剤または非経口製剤として調製可能である。すなわち有効成分を生理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合し、顆粒剤、粉剤、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、座薬、懸濁剤、溶液剤などを調製するこ

とができる。臨床的な投与量としては、使用する用途、体重、年齢、治療を受ける状態により変化するが、通常1回量として一人あたり0.01~100mg、好ましくは0.1~5mg、1日1~3回が好都合である。

[0030] さらに、これらの製剤には、1つ以上の炎症性腸疾患用剤として用いられている薬物を組み合わせて用いることができる。このような炎症性腸疾患用剤としてはスルファサラジン類剤、ステロイド剤或いは免疫抑制剤が挙げられる。具体的にはスルファサラジン類剤としてはメサラジン、オルサラジン、サルファサラジン、バルサラジドなど、ステロイド剤としてはヒドロコチゾン、メチルプレドニゾン、ブデソニド、リン酸ベタメタゾンなど、または免疫抑制剤としてはアザチオプリン、6-メルカプトプリン、シクロスポリン、タクロリムス、抗TNF- α 抗体、抗 α 4インテグリン抗体などを用いることができる。

[0031] (実施例)

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。本実施例では特に化学式(1)の化合物のうち、2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]エチル-1, 3-プロパンジオールの塩酸塩(以下、「KRP-203」と略記する)について述べるが、本発明はこれらの実施例によって何ら限定されるものではない。

実施例 1

[0032] デキストラン硫酸ナトリウム誘発マウス大腸炎に対する治療効果

BALB/C系雄性マウスにデキストラン硫酸ナトリウム(平均分子量5000)の5%水溶液を7日間飲水させて大腸炎を作製した[Kitajima, S. et. al., Exp Anim, Vol.49, No.1: 9-15 (2000)]。KRP-203(0.01、0.03、0.1mg/kg)は蒸留水に溶解し、デキストラン硫酸ナトリウム溶液飲水開始の前日から1日1回8日間経口投与した。媒体投与群には蒸留水を投与した。

[0033] デキストラン硫酸ナトリウム溶液の飲水開始から8日目にマウスをジエチルエーテルによる深麻酔下頸椎脱臼により犠牲死させ、大腸(結腸から肛門)を摘出した。マウスにデキストラン硫酸ナトリウムの水溶液を飲水させると、腸炎により大腸の長さが短縮することが知られていることから[Okayasu,

I. et. al., Gastroenterology, Vol.98: 694-702(1990))、摘出した大腸の結腸から肛門までの長さをノギスにより測定した。続いて、大腸を縦に切開して管腔側を露出させ、生理食塩水で内容物を洗浄した。腸炎の炎症マーカーである大腸組織中ミエロペルオキシダーゼ活性を測定して比較した〔Grisham, MB. et. al., Methods Enzymol, Vol.186: 729-742 (1990))〕。

[0034] 大腸の長さの比較を表1に示す。KRP-203は腸炎による大腸の長さの短縮を有意に抑制した。

[0035] [表1]

表1 KRP-203による大腸の長さの短縮の抑制

試験群	例数	大腸の長さ (mm)
媒体投与群	8	64.7 ± 1.7 ^{##}
KRP-203 0.01mg/kg 投与群	10	67.4 ± 1.4
KRP-203 0.03mg/kg 投与群	10	72.7 ± 1.5 ^{**}
KRP-203 0.1mg/kg 投与群	9	71.4 ± 1.4 [*]
正常動物群	4	84.7 ± 2.2

データは平均値±標準誤差にて表示。

: p<0.01 (正常動物群に対するスチューデント t 検定)

* : p<0.05 (媒体投与群に対するダネット検定)

** : p<0.01 (媒体投与群に対するダネット検定)

[0036] 大腸組織中ミエロペルオキシダーゼ活性の測定結果を表2に示す。KRP-203は腸炎による大腸組織中ミエロペルオキシダーゼ活性の上昇を有意に抑制した。

[0037] [表2]

表2 KRP-203による大腸組織中ミエロペルオキシダーゼ活性の上昇の抑制

試験群	例数	ミエロペルオキシダーゼ活性 (U/g protein)
媒体投与群	8	108.2 ± 20.7 ^{##}
KRP-203 0.01mg/kg 投与群	10	55.8 ± 16.2 [*]
KRP-203 0.03mg/kg 投与群	10	36.8 ± 5.9 ^{##}
KRP-203 0.1mg/kg 投与群	9	44.4 ± 6.4 ^{##}
正常動物群	4	5.0 ± 0.1

データは平均値±標準誤差にて表示

: p<0.01 (正常動物群に対するアスピネルチト検定)

* : p<0.05 (媒体投与群に対するダネット検定)

** : p<0.01 (媒体投与群に対するダネット検定)

- [0038] デキストラン硫酸ナトリウム誘発マウス大腸炎は、ヒトの炎症性腸疾患の病態モデルとして多用されている[Elson, CO. et. al., Gastroenterology, Vol.109: 1344-1367 (1995)] [Hibi, T. et. al., J Gastroenterol, Vol.37: 409-417 (2002)]。故に、この実験結果はKRP-203の炎症性腸疾患治療薬としての有用性を示すものである。

実施例 2

- [0039] (比較例)

炎症性腸疾患の薬物治療にあたっては種々の薬剤が使われる。臓器移植における拒絶反応抑制に使われる免疫抑制薬も、その選択肢の一つである。KRP-203を評価したのと同様に、代表的な免疫抑制薬であるシクロスポリン及びタクロリムスの作用を調べた。

- [0040] シクロスポリン(10、30mg/kg)は大豆油に溶解し、デキストラン硫酸ナトリウム溶液飲水開始の前日から1日1回8日間経口投与した。媒体投与群には大豆油を投与した。媒体投与群の大腸組織中ミエロペルオキシダーゼ活性の上昇に対して、シクロスポリンの10mg/kg投与群では54%、30mg/kg投与群では73%の抑制率であった。

- [0041] タクロリムス(3mg/kg)は0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、デキストラン硫酸ナトリウム溶液飲水開始の前日から1日1回8日間経口投与し

た。媒体投与群には0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液を投与した。媒体投与群の大腸組織中ミエロペルオキシダーゼ活性の上昇に対して、タクロリムスの3mg/kg投与群では37%の抑制率であった。

- [0042] 代表的な免疫抑制薬であるシクロスポリン及びタクロリムスのデキストラン硫酸ナトリウム誘発マウス大腸炎に対する作用とKRP-203の作用を比較すると、媒体投与群の大腸組織中ミエロペルオキシダーゼ活性の上昇に対して、KRP-203の0.01mg/kg投与群では51%、0.03mg/kg投与群では69%、0.1mg/kg投与群では62%の抑制率である(表2)。これらの結果は、炎症性腸疾患治療薬として、KRP-203は少ない投与量でシクロスポリンやタクロリムスと同等以上の効果をもたらす可能性を示すものである。

実施例 3

- [0043] IL-10ノックアウトマウスに対するKRP-203の作用

B6.129P2-IL10^{tm1Cgn}/J (IL-10ノックアウトマウス) (雄、5~6週齢)を入手して試験に用いた。KRP-203は蒸留水に溶解し、動物の入手後8週目から4週間1日1回0.1mg/kgの用量を経口投与した。媒体投与群には蒸留水のみを投与した。投与終了後、動物を解剖し大腸を摘出した。ホルマリン固定した大腸より組織切片を作製し、ヘマトキシリン-エオジン染色を行った。スコア化基準(BergDJ, et al., Gastroenterology, 123:1527-1542 (2002))に従って近位大腸、中位大腸、遠位大腸のスコア付けを行い、各部位のスコアを合計し、個体ごとのHistological Scoreとした。結果は平均値±標準誤差で示した。

- [0044] 表3に示すように、KRP-203の投与によりHistological Scoreは媒体投与群に対して有意に抑制し、IL-10ノックアウトマウス大腸炎に対して抑制作用を示すことが明らかになった。この結果は被験物質KRP-203が炎症性腸疾患の治療に有効であることを示唆している。

- [0045] [表3]

表3 Histological Score

試験群	例数	Histological Score
媒体投与群	8	4.1±1.3
KRP-203 投与群	8	0.3±0.2*

*: p<0.05 vs 媒体投与群 (マン・ウィットニー検定)

実施例 4

[0046] 処方例:カプセル剤(1カプセル中)

組成

化合物(KRP-203) 0.1mg

D-マンニトール 247.5mg

ステアリン酸マグネシウム 2.5mg

即ち、化合物とD-マンニトールを混合し、さらにステアリン酸マグネシウムを混合して混合末を調製した。この混合末をカプセルに充填してカプセル剤を製造した。

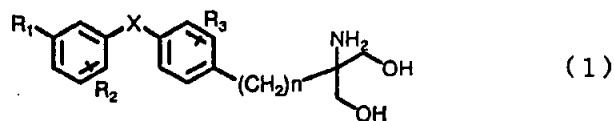
産業上の利用可能性

- [0047] 上記のように、本発明化合物はヒトの炎症性腸疾患の病態モデルにおいて優れた治療効果を示し、またノックアウトマウスでの組織病変の著しい改善が見られた。従って、本発明の2-アミノ-1,3-プロパンジオール誘導体又は薬学的に許容されるその塩ならびに水和物は、炎症性腸疾患治療剤又は予防剤として有用である。本発明によって炎症性腸疾患であるクローン病、大腸クローン病、腸管型ベーチェット病、潰瘍性大腸炎、出血性直腸潰瘍又は回腸囊炎等の治療剤、治療方法並びに予防剤、予防方法が提供される。

請求の範囲

[1] 化学式(1)

[化1]



[式中、 R_1 はハロゲン原子、トリハロメチル基、ヒドロキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、置換基を有しても良いフェニル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、フェノキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、シンナミルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、フェノキシメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基、炭素数1～4の低級アルキルスルフィニル基、炭素数1～4の低級アルキルスルホニル基、ベンジルチオ基、アセチル基、ニトロ基又はシアノ基を示し、 R_2 は水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、フェネチル基又はベンジルオキシ基を示し、 R_3 は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、フェニル基、炭素数1～4の低級アルコキシメチル基又は炭素数1～4の低級アルキルチオ基を示し、XはO、S、SO又はSO₂を示し、nは1～4の整数を示す]

で表される2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体又は薬学的に許容される塩ならびに水和物を有効成分とする炎症性腸疾患の治療剤又は予防剤。

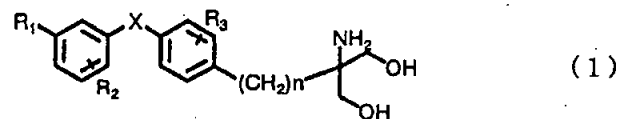
[2] 前記化学式(1)で表される化合物が2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]エチル-1, 3-プロパンジオールである請求項1記載の炎症性腸疾患の治療剤又は予防剤。

[3] 前記化学式(1)で表される化合物が2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]エチル-1, 3-プロパンジオールの塩酸塩である請求項1記載の炎症性腸疾患の治療剤又は予防剤。

- [4] 炎症性腸疾患が、クローン病、大腸クローン病、腸管型ベーチェット病、潰瘍性大腸炎、出血性直腸潰瘍又は回腸囊炎である請求項1～3のいずれか1項に記載の炎症性腸疾患の治療剤又は予防剤。

- [5] 化学式(1)

[化2]



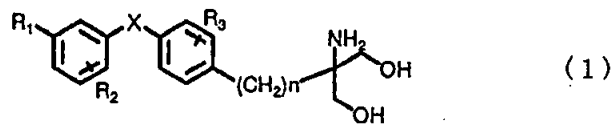
[式中、 R_1 はハロゲン原子、トリハロメチル基、ヒドロキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、置換基を有しても良いフェニル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、フェノキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、シンナミルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、フェノキシメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基、炭素数1～4の低級アルキルスルフィニル基、炭素数1～4の低級アルキルスルホニル基、ベンジルチオ基、アセチル基、ニトロ基又はシアノ基を示し、 R_2 は水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、フェネチル基又はベンジルオキシ基を示し、 R_3 は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、フェニル基、炭素数1～4の低級アルコキシメチル基又は炭素数1～4の低級アルキルチオ基を示し、XはO、S、SO又はSO₂を示し、nは1～4の整数を示す]

で表される2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体又は薬学的に許容されるその塩ならびに水和物を有効成分として用いることを特徴とする炎症性腸疾患の治療方法。

- [6] 炎症性腸疾患が、クローン病、大腸クローン病、腸管型ベーチェット病、潰瘍性大腸炎、出血性直腸潰瘍又は回腸囊炎である請求項5記載の炎症性腸疾患の治療方法。

[7] 化学式(1)

[化3]



[式中、 R_1 はハロゲン原子、トリハロメチル基、ヒドロキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、置換基を有しても良いフェニル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、フェノキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、シンナミルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、フェノキシメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基、炭素数1～4の低級アルキルスルフィニル基、炭素数1～4の低級アルキルスルホニル基、ベンジルチオ基、アセチル基、ニトロ基又はシアノ基を示し、 R_2 は水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、フェネチル基又はベンジルオキシ基を示し、 R_3 は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、フェニル基、炭素数1～4の低級アルコキシメチル基又は炭素数1～4の低級アルキルチオ基を示し、XはO、S、SO又はSO₂を示し、nは1～4の整数を示す]

で表される2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体又は薬学的に許容されるその塩ならびに水和物とさらに少なくとも1つの炎症性腸疾患用剤とを組み合わせる炎症性腸疾患の治療剤又は予防剤。

[8] 炎症性腸疾患用剤がスルファサラジン類剤、ステロイド剤或いは免疫抑制剤である請求項7記載の炎症性腸疾患の治療剤又は予防剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/051887

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/137(2006.01) i, A61K45/00(2006.01) i, A61P1/00(2006.01) i, A61P43/00(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/137, A61K45/00, A61P1/00, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS/Caplus/EMBASE/MEDLINE/REGISTRY (STN),
JMEDPlus/JST7580/JSTPlus (JDream2)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/029205 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 April, 2003 (10.04.03), "Background Art"; "Disclosure of Invention"; Claims & EP 1431284 A1 & US 2004/0254222 A1 & US 6960692 B2	1-4, 7, 8
X	WO 2003/029184 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 April, 2003 (10.04.03), "Background Art"; "Disclosure of Invention"; Claims & EP 1431275 A1 & US 2004/0242654 A1 & US 6963012 B2	1, 4, 7, 8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 March, 2007 (01.03.07)Date of mailing of the international search report
13 March, 2007 (13.03.07)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/051887

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5, 6

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 5 and 6 are relevant to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/051887

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

of the PCT and Rule 39.1 (iv) of the Regulations under the PCT, to search.

特許協力条約

発信人 日本国特許庁（国際調査機関）

代理人 水野 勝文 様 あて名 〒100-0005 日本国東京都千代田区丸の内2丁目2番3号 丸の内仲通りビル721		PCT 国際調査機関の見解書 (法施行規則第40条の2) [PCT規則43の2.1]	
出願人又は代理人 の書類記号 FP0377PCT		発送日 (日.月.年) 13. 03. 2007	
国際出願番号 PCT/J P 2007/051887		国際出願日 (日.月.年) 05. 02. 2007	優先日 (日.月.年) 06. 02. 2006
国際特許分類 (IPC) Int.Cl. A61K31/137(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i			
出願人 (氏名又は名称) 杏林製薬株式会社			

1. この見解書は次の内容を含む。 ☒ 第I欄 見解の基礎 ☐ 第II欄 優先権 ☒ 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成 ☐ 第IV欄 発明の単一性の欠如 ☒ 第V欄 PCT規則43の2.1(a)(i)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 ☐ 第VI欄 ある種の引用文献 ☐ 第VII欄 国際出願の不備 ☐ 第VIII欄 国際出願に対する意見	
2. 今後の手続き 国際予備審査の請求がされた場合は、出願人がこの国際調査機関とは異なる国際予備審査機関を選択し、かつ、その国際予備審査機関がPCT規則66.1の2(b)の規定に基づいて国際調査機関の見解書を国際予備審査機関の見解書とみなさない旨を国際事務局に通知していた場合を除いて、この見解書は国際予備審査機関の最初の見解書とみなされる。 この見解書が上記のように国際予備審査機関の見解書とみなされる場合、様式PCT/ISA/220を送付した日から3月又は優先日から22月のうちいずれか遅く満了する期限が経過するまでに、出願人は国際予備審査機関に、適当な場合は補正書とともに、答弁書を提出することができる。 さらなる選択肢は、様式PCT/ISA/220を参照すること。	
3. さらなる詳細は、様式PCT/ISA/220の備考を参照すること。	

見解書を作成した日 01. 03. 2007	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 長部 喜幸 電話番号 03-3581-1101 内線 3452
4C 3437	

様式PCT/ISA/237 (表紙) (2005年4月)

第 I 欄 見解の基礎

1. 言語に関し、この見解書は以下のものに基づき作成した。

☒ 出願時の言語による国際出願

☐ 出願時の言語から国際調査のための言語である _____ 語に翻訳された、この国際出願の翻訳文
(PCT規則12.3(a)及び23.1(b))

2. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に不可欠なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、
以下に基づき見解書を作成した。

a. タイプ

☐ 配列表

☐ 配列表に関連するテーブル

b. フォーマット

☐ 紙形式

☐ 電子形式

c. 提出時期

☐ 出願時の国際出願に含まれていたもの

☐ この国際出願と共に電子形式により提出されたもの

☐ 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出されたもの

3. ☐ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

4. 補足意見：

第Ⅲ欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 5, 6

理由：

☒ この国際出願又は請求の範囲 5, 6 は国際調査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 5 及び 6 に係る発明は、治療による人体の処置方法に該当する（PCT34 条(4) (a) (i) 及び PCT 規則 67.1 (iv) 参照）。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☒ 請求の範囲 5, 6 について、国際調査報告が作成されていない。

☐ 入手可能な配列表が存在せず、有意義な見解を示すことができなかった。
出願人は所定の期間内に、

☐ 実施細則の附属書 C に定める基準を満たす紙形式の配列表を提出しなかったため、国際調査機関は、認められた形式及び方法で配列表を入手することができなかった。

☐ 実施細則の附属書 C に定める基準を満たす電子形式の配列表を提出しなかったため、国際調査機関は、認められた形式及び方法で配列表を入手することができなかった。

☐ PCT 規則 13 の 3.1 (a) 又は (b) に基づく命令に応じた、要求された配列表の遅延提出手数料を支払わなかった。

☐ 入手可能な配列表に関連するテーブルが存在しないため、有意義な見解を示すことができなかった。すなわち、出願人が、所定の期間内に、実施細則の附属書 C の 2 に定める技術的な要件を満たす電子形式のテーブルを提出しなかったため、国際調査機関は、認められた形式及び方法でテーブルを入手することができなかった。

☐ ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが電子形式のみで提出された場合において、当該テーブルが、実施細則の附属書 C の 2 に定める技術的な要件を満たしていない。

☐ 詳細については補充欄を参照すること。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についてのPCT規則43の2.1(a)(i)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1-4, 7, 8	有
	請求の範囲		無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-4, 7, 8	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-4, 7, 8	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明

見解は、国際調査報告で引用された下記の文献に基づいて示された。

文献1 : WO 2003/029205 A1 (杏林製薬株式会社) 2003.04.10

文献2 : WO 2003/029184 A1 (杏林製薬株式会社) 2003.04.10

○請求の範囲1-4, 7, 8について

文献1及び2にはそれぞれ、本国際出願の請求の範囲1の化学式(1)を満たす化合物(以下、「本願化合物」という。)を有効成分とする免疫抑制剤が記載されている。これらの文献にはさらに、免疫抑制剤が炎症性腸疾患の治療に用いられる点(文献1及び2の「背景技術」の項)、シクロスポリンAやタクロリムスは効果や副作用の点で必ずしも満足のできるものではない一方、本願化合物が優れた免疫抑制効果を示す点(文献1及び2の「背景技術」の項、「発明の開示」の項)についても記載されている。

文献1及び2には、炎症性腸疾患に対する本願化合物の効果を示す具体的な薬理試験の記載はないが、文献1及び2の上記記載に基づいて、本願化合物の有する優れた免疫抑制効果に基づく炎症性腸疾患治療効果を期待して、その作用を試験・確認してみることは、当該技術分野の専門家にとり自明である。

また、他の公知の炎症性腸疾患用剤と組み合わせてみることも、当該技術分野の専門家が適宜なし得るものである。

そして、上記請求の範囲に係る発明とすることによる効果についても、文献1及び2の記載からみて、当該技術分野の専門家であれば容易に予測し得るものである。

したがって、請求の範囲1-4, 7, 8に係る発明は、文献1及び2に対して進歩性を有しない。

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

MIZUNO, Katsufumi
721, Marunouchi-Nakadori Bldg., 2-3, Marunouchi
2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo
1000005
JAPONHAKARI
PATENT OFFICE

APR. 23. 2007

RECEIVED

Date of mailing (day/month/year) 12 April 2007 (12.04.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference FP0377PCT	International application No. PCT/JP2007/051887

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (for all designated States except US)
KOJIMA, Ryotaro et al (for US)

International filing date: 05 February 2007 (05.02.2007)

Priority date(s) claimed: 06 February 2006 (06.02.2006)

Date of receipt of the record copy by the International Bureau: 19 February 2007 (19.02.2007)

List of designated Offices:

AP: BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

ATTENTION: The applicant should carefully check the data appearing in this notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau. In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)
- requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Ramen Denis
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 70 10 Telephone No. +41 22 338 70 54

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 30 April 2007 (30.04.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference FP0377PCT	
International application No. PCT/JP2007/051887	
International filing date (day/month/year) 05 February 2007 (05.02.2007)	
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 06 February 2006 (06.02.2006)
Applicant KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

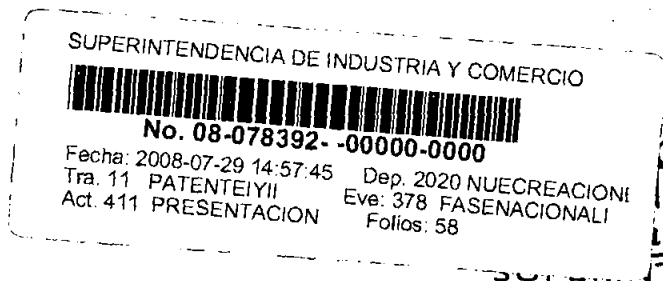
Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
06 February 2006 (06.02.2006)	2006-027883	JP	15 March 2007 (15.03.2007)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Masashi Honda
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 82 70
	Telephone No. +41 22 338 74 08

Form PCT/IB/304 (October 2005)

1/C8FLHJE30

58



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

SIRJ

Firma Responsable

Fecha

Jul 29-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA

REFERENCIA	Radicación No.	8 78392
	Solicitud internacional	pct/jp2007/051887
	Fecha inicio fase nacional	06/09/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11584

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

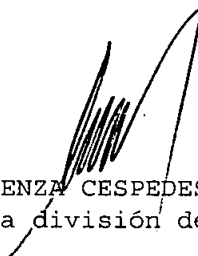
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

61

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 8 78392



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 12 SET. 2008
adpall