

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-523622

(P2006-523622A)

(43) 公表日 平成18年10月19日(2006.10.19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07F 9/09 (2006.01)	C07F 9/09	CSPK 4C086
A61P 23/00 (2006.01)	A61P 23/00	4H050
A61P 25/04 (2006.01)	A61P 25/04	
A61K 31/661 (2006.01)	A61K 31/661	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2006-504008 (P2006-504008)	(71) 出願人	503129590
(86) (22) 出願日	平成16年4月14日 (2004.4.14)		バイタル ヘルス サイエンシズ プロブ
(85) 翻訳文提出日	平成17年12月15日 (2005.12.15)		ライアタリー リミティド
(86) 国際出願番号	PCT/AU2004/000491		オーストラリア国, ビクトリア 3000
(87) 国際公開番号	W02004/092187		, メルボルン, ウィリアム ストリート
(87) 国際公開日	平成16年10月28日 (2004.10.28)		90, レベル 2
(31) 優先権主張番号	2003901815	(74) 代理人	100099759
(32) 優先日	平成15年4月15日 (2003.4.15)		弁理士 青木 篤
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)	(74) 代理人	100077517
			弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ホスフェート誘導体

(57) 【要約】

本発明に従って、以下のステップ(d)フェノール性ヒドロキシ化合物をアルキルジアルデヒド又は糖様ポリヒドロキシジアルデヒドと反応して、ヘミアセタールを形成し；(e)ステップ(a)からの生成物の末端アルデヒド基を水酸基と反応し；そしてステップ(b)から形成された水酸基をリン酸化して、フェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体を生成するステップの反応生成物を含むフェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体が提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下のステップ：

(a) フェノール性ヒドロキシ化合物を、アルキル：ジアルキルアルデヒド又は糖様ポリヒドロキシ・ジアルデヒドと反応してヘミアセタールを生成し；

(b) ステップ(a)からの生成物上の末端アルデヒド基を、水酸基に還元し；及び

(c) ステップ(b)で形成された水酸基をリン酸化して、フェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体を生成する

からの反応生成物を含むフェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体。

【請求項 2】

化合物(I)[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 が各々独立してH又はアルキル基から選ばれてもよく、そしてn及びmが独立して0～8の範囲内である]の構造を有する、請求項1に記載のフェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体。

【請求項 3】

化合物(II)[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 が各々独立してH又はアルキル基から選ばれてもよく、そして R^6 、 R^7 、及び R^8 は各々独立してH又はOHでありうる]の構造を有する、請求項1に記載のフェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体。

【請求項 4】

前記ステップ(c)の生成物が、両性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、窒素官能基を有するアミノ酸、及び当該アミノ酸に富むタンパク質を含む群から選ばれる複合体形成剤と反応された、請求項1に記載のフェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体。

【請求項 5】

前記フェノール性ヒドロキシ化合物が、プロポフォル又はプロポフォル誘導体である、請求項1に記載のフェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体。

【請求項 6】

前記プロポフォルのホスフェート誘導体が、両性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、窒素官能基を有するアミノ酸、及び当該アミノ酸に富むタンパク質を含む群から選ばれる複合体形成剤と反応された、請求項5に記載のフェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体。

【請求項 7】

前記複合体形成剤がアルギニンである、請求項6に記載のフェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体。

【請求項 8】

前記複合体形成剤が、二ナトリウム・ラウリル-イミノ-ジプロピオネートである、請求項6に記載のフェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体。

【請求項 9】

前記アルキル：ジアルデヒド又は糖様ポリヒドロキシ・ジアルデヒドが、グルタルアルデヒド、トリヒドロキシ・ペンタンジアル、グリオキサール、及びそれらの混合体からなる群から選ばれる、請求項1に記載のフェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体。

【請求項 10】

前記フェノール性ヒドロキシ化合物が、アドレナリン、麻酔薬、及びそれらの混合体から選ばれる、請求項1に記載のフェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体。

【請求項 11】

以下のステップ：

(a) フェノール性ヒドロキシ化合物を、アルキル：ジアルキルアルデヒド又は糖様ポリヒドロキシ・ジアルデヒドと反応してヘミアセタールを生成し；

(b) ステップ(a)からの生成物上の末端アルデヒド基を、水酸基に還元し；及び

(c) ステップ(b)で形成された水酸基をリン酸化して、フェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体を生成する

10

20

30

40

50

を含むフェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体の製造方法。

【請求項 1 2】

(d) 前記ステップ(c)の生成物を、両性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、窒素官能基を有するアミノ酸、及び当該アミノ酸に富むタンパク質を含む群から選ばれる複合体形成剤と反応するステップをさらに含む、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記フェノール性ヒドロキシ化合物が、プロポフォル又はプロポフォルの誘導体である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記プロポフォルのホスフェート誘導体を、両性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、窒素官能基を有するアミノ酸、及び当該アミノ酸に富むタンパク質を含む群から選ばれる複合体形成剤と反応するステップをさらに含む、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記複合体形成剤がアルギニンである、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記複合体形成剤が、二ナトリウム・ラウリル-イミノ-ジプロピオネートである、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記アルキル : ジアルデヒド又は糖様ポリヒドロキシ・ジアルデヒドが、グルタルアルデヒド、トリヒドロキシ・ペンタンジアル、グリオキサール、及びそれらの混合体からなる群から選ばれる、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 8】

以下のステップ:

(a) プロポフォル又はプロポフォル誘導体を、アルキル : ジアルデヒド又は糖様ポリヒドロキシ・ジアルデヒドと反応してヘミアセタールを生成し;

(b) ステップ(a)からの生成物上の末端アルデヒド基を、水酸基に還元し; 及び

(c) ステップ(b)で形成された水酸基をリン酸化して、プロポフォルのホスフェート誘導体又はプロポフォルの誘導体を生成する、

からの反応生成物を含む、プロポフォルのホスフェート誘導体又はプロポフォルの誘導体。

【請求項 1 9】

前記ステップ(c)からのホスフェート誘導体が、両性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、窒素官能基を有するアミノ酸、及び当該アミノ酸に富むタンパク質を含む群から選ばれる複合体形成剤と反応される、請求項 1 8 に記載のプロポフォルのホスフェート誘導体又はプロポフォルの誘導体。

【請求項 2 0】

前記複合体形成剤がアルギニンである、請求項 1 9 に記載のプロポフォルのホスフェート誘導体又はプロポフォルの誘導体。

【請求項 2 1】

前記複合体形成剤が二ナトリウム・ラウリル-イミノ-ジプロピオネートである、請求項 1 9 に記載のプロポフォルのホスフェート誘導体又はプロポフォルの誘導体。

【請求項 2 2】

前記アルキル : ジアルデヒド又は糖様ポリヒドロキシ・ジアルデヒドが、グルタルアルデヒド、トリヒドロキシ・ペンタンジアル、グリオキサール、及びその混合体からなる群から選ばれる、請求項 1 8 に記載のプロポフォルのホスフェート誘導体又はプロポフォルの誘導体。

【請求項 2 3】

プロドラッグとして使用される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のフェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体。

【請求項 2 4】

10

20

30

40

50

麻酔薬として使用される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のフェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体。

【請求項 25】

以下のステップ：

(a) フェノール性ヒドロキシ化合物を、アルキル：ジアルキルアルデヒド又は糖様ポリヒドロキシ・ジアルデヒドと反応してヘミアセタールを生成し；

(b) ステップ(a)からの生成物上の末端アルデヒド基を、水酸基に還元し；及び

(c) ステップ(b)で形成された水酸基をリン酸化して、フェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体を生成する

を含むフェノール性ヒドロキシ化合物の生物学的理利用能を改良する方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、フェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体及び該誘導体の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

本明細書中では、文献、文書、又は知識が参照又は考察される場合、当該参照又は考察は、該文献、文書、又は知識、或いはそれらの組み合わせが、優先日における一般的な常識であったということ、又は本明細書に係る問題を解決する試みに関与すると知られていたことを認めるものではない。

20

【0003】

以下の議論が、麻酔薬の活性化合物のデリバリーにおいて本発明のホスフェート誘導体の潜在的な使用に関する一方で、水溶性の改善、即座の活性、又は改善されたデリバリーが所望される場合、本発明がフェノール性水酸基を含む他の化合物、例えばアドレナリン(CAS 51-43-4 & 99-45-6)及び鎮痛薬(CAS 36322-90-4)にも適用可能であるということを理解される。

【0004】

理想的な麻酔薬は、スムーズにかつ迅速に麻酔状態を誘導し、次に使用中止の際に迅速な回復を可能にするであろう。当該麻酔薬はまた、使用に安全でありそして副作用を含まないが、単一の薬剤でこれらの特性の全てを有するものはないので、現在の慣用では薬剤の組み合わせが使用されることが多い。

30

【0005】

プロポフォールは、極めて重要な静脈内導入薬であり、静脈バルビツール酸系催眠薬と同等の速さで麻酔状態をもたらすが、回復はより早い。患者は、術後すぐに良くなることを報告し、そして他の薬剤と比較してすぐに動くことができた。術後の吐き気及び嘔吐は一般的ではない。なぜなら、プロポフォールは、制吐作用を有することが報告されるからである。これらの理由のため、プロポフォールは、麻酔状態の導入と維持の両方として使用される日帰り手術において特に一般的な薬剤である。

【0006】

40

プロポフォールの重大な欠点はその脂溶性から生じ、溶解度を改善するより可溶性の脂質媒体、例えば中鎖トリグリセリド(クレモフォア)、水中油型乳濁液(Intralipid)、ポリオキシル35カストル油(水素付加カストル油)又は他の脂質乳濁システムを必要とする。

【0007】

過感受性反応は、プロポフォールについて報告されてきた。これらは、低血圧、紅潮、及び気管支痙攣を含み、それらは主に脂質溶媒クレモフォアのため生じると考えられる。

【0008】

見込みのある代替アプローチは、プロポフォールの水溶性誘導体であるプロポフォール・ホスフェートを使用することである。プロポフォール・ホスフェートの静脈内投与は、アルカリホスファターゼなどの血漿及び組織ホスファターゼの作用を介して本化合物を変

50

換することを予期される。in vitroでのプロポフォル・ホスフェートの使用は、麻酔状態を誘導せず、そして、ホスフェート基がゆっくり加水分解するので親薬剤は放出されない。

【0009】

それゆえ、ある活性化合物のデリバリーを高めるために使用されるフェノール性ヒドロキシ化合物のさらなる誘導体への必要性がいまだに存在する。

【発明の開示】

【0010】

本発明の第一態様に従って、以下のステップ：

(a) フェノール性ヒドロキシ化合物を、アルキル ジアルデヒド又は糖様ポリヒドロキシ・ジアルデヒドと反応して、ヘミアセタールを生成し： 10

(b) ステップ(a)から得た生成物の末端アルデヒド基を水酸基に還元し、及び

(c) ステップ(b)で形成された水酸基をリン酸化する

からの反応生成物を含むフェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体が提供される。

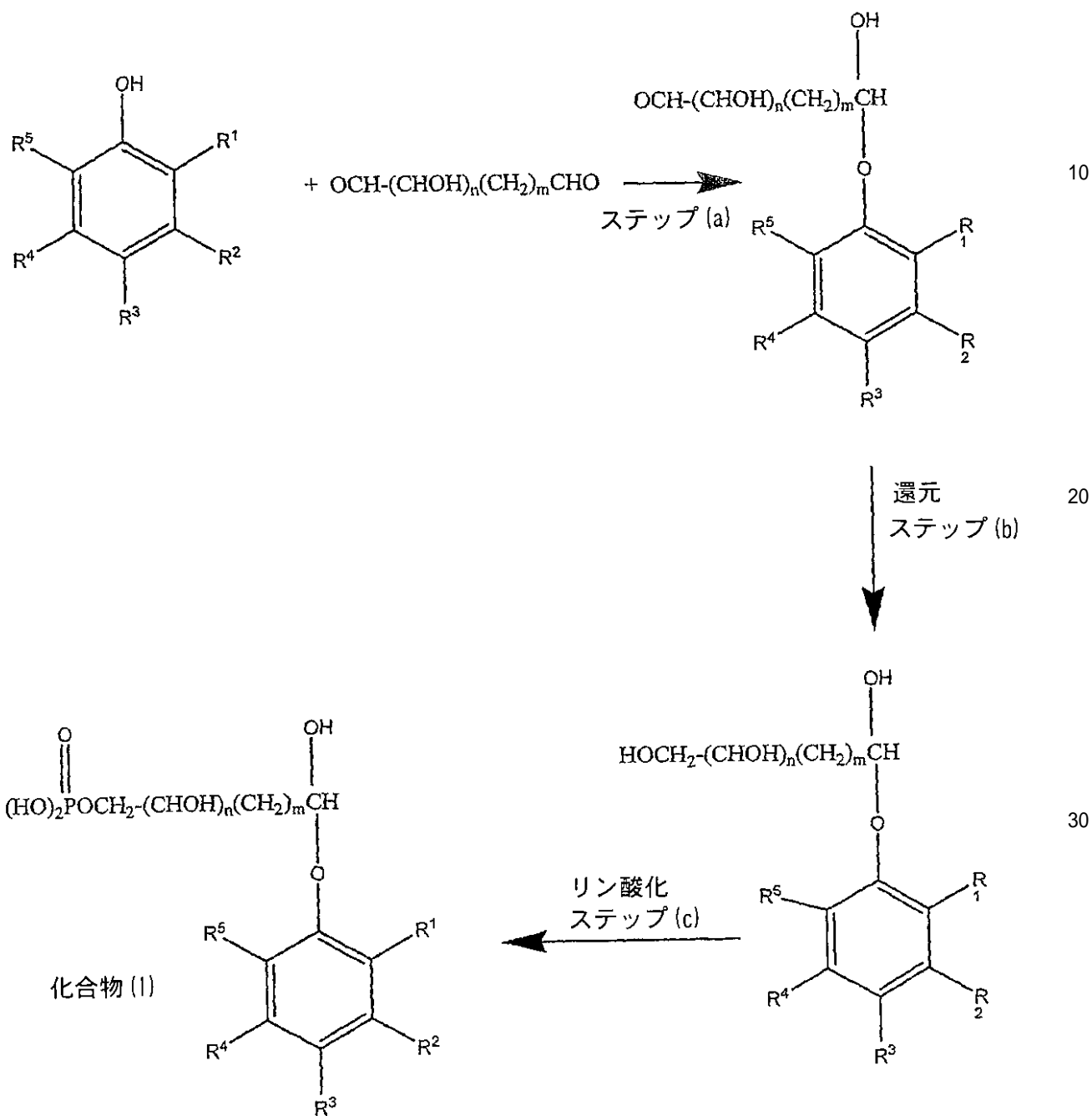
【0011】

以下の反応スキーム1及び2は、本発明の第一態様に記載される3個の反応ステップを記載する。該スキームの両方において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は、各々独立してH又はアルキル基から選ばれてもよい。反応スキームIにおいて、n及びmは、独立して0～8の範囲である。反応スキーム2において、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は、各々独立してH 20

【0012】

【化 1】

反応スキーム 1



10

20

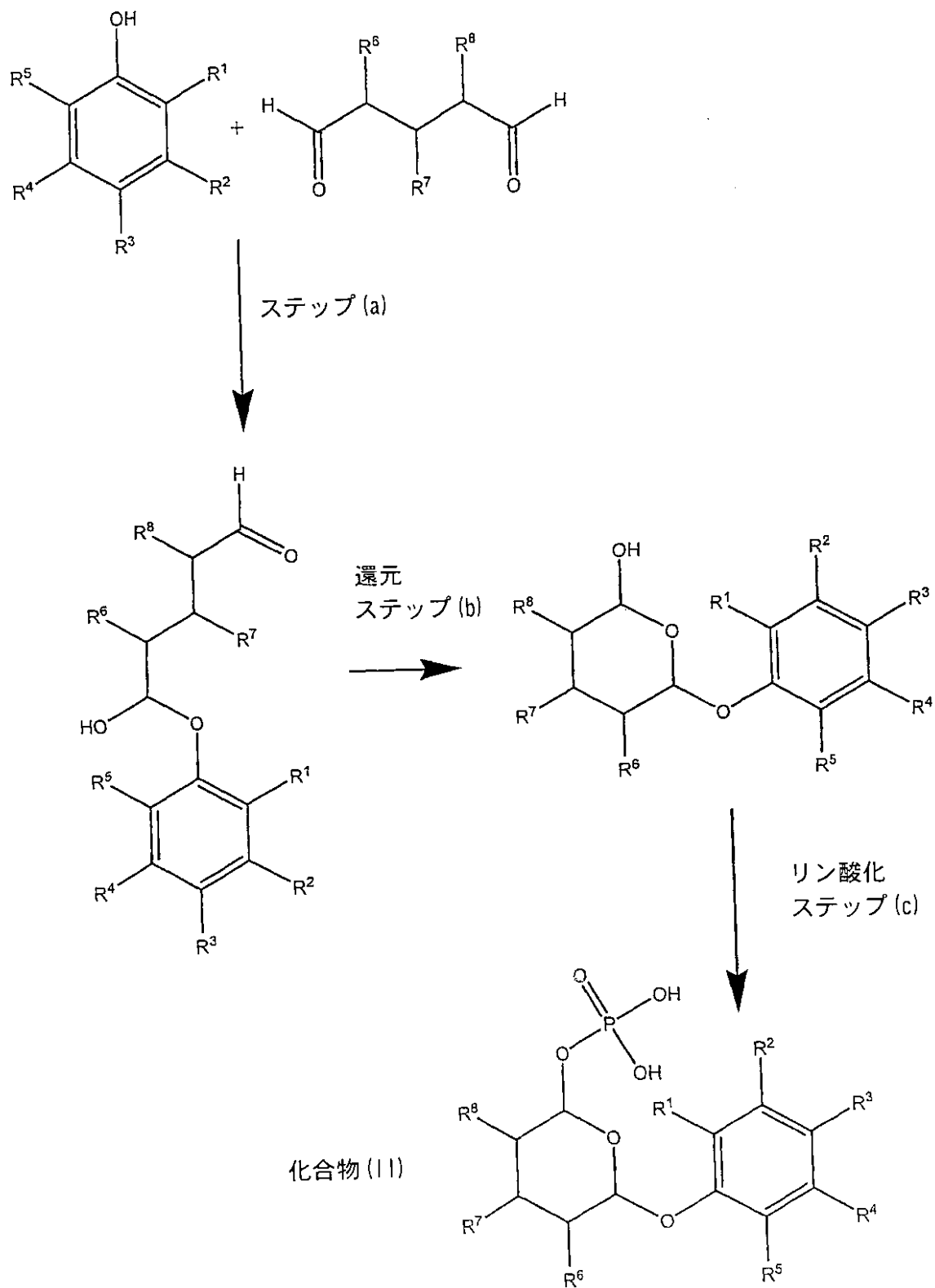
30

40

【 0 0 1 3 】

【化2】

反応スキーム2



10

20

30

40

【0014】

一の好ましい実施態様では、ステップ(c)の生成物を、さらに両性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、窒素官能基を有するアミノ酸、及び当該アミノ酸を多く含むタンパク質を含む群から選ばれる複合体形成剤とさらに反応する。

50

【0015】

本発明の第二態様に従い、以下のステップ：

(a) フェノール性ヒドロキシ化合物を、アルキル ジアルデヒド又は糖様ポリヒドロキシ・ジアルデヒドと反応して、ヘミアセタールを生成し；

(b) ステップ(a)から得られた生成物の末端アルデヒド基を、水酸基に還元し；そして

(c) ステップ(b)において形成される水酸基をリン酸化する

を含むフェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体を製造する方法が提供される。

【0016】

一の好ましい実施態様では、ステップ(c)の生成物を、両性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、窒素官能基を有するアミノ酸、及び当該アミノ酸を多く含むタンパク質を含む群から選ばれる複合体形成剤と反応するステップ(d)をさらに含む。

【0017】

本発明の第三の態様に従って、以下のステップ：

(a) フェノール性ヒドロキシ化合物を、アルキル ジアルデヒド又は糖様ポリヒドロキシ・ジアルデヒドと反応して、ヘミアセタールを生成し；

(b) ステップ(a)から得られた生成物の末端アルデヒド基を、水酸基に還元し；そして

(c) ステップ(b)において形成される水酸基をリン酸化して、フェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体を生成する

を含むフェノール性ヒドロキシ化合物の生物学的利用能を改善するための方法が提供される。

【0018】

本明細書中に使用される場合、「ホスフェート誘導体」は、ホスフェート基のリン原子に酸素を用いて共有結合される化合物をさす。ホスフェート誘導体は、遊離リン酸、その塩、2個のフェノール性ヒドロキシ化合物分子を含むジホスフェートエステル、及び1のフェノール性ヒドロキシ化合物と他のフェノール性ヒドロキシ化合物とを含む混合エステル、及び遊離ホスフェート酸素が、アルキル又は置換アルキル基との結合を形成するホスファチジル化合物の形態で存在してよい。

【0019】

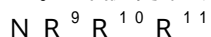
本発明で使用される適切な複合体形成剤は、アルキル・アミノ/アミド・ベタイン、サルテイン、ホスホベタイン、ホスフィタイン(Phosphitain)、イミダゾリマム(Imidazolium)、及び直鎖モノ及びジカルボキシ両性電解質、四級アンモニウム塩、及びカチオン性アルコキシル化モノ及びジ-脂質アミン；及び窒素官能基を有するアミノ酸及び当該アミノ酸を多く含むタンパク質を含むクラスから選ばれる選択界面活性剤であってよい。好ましい複合体形成剤は、N-ラウリル・イミノ・ジ-プロピオネート及びアルギニンである。

【0020】

本発明中に使用するための窒素官能基を有する適切なアミノ酸は、グリシン、アルギニン、リジン、及びヒスチジンを含む。当該アミノ酸を多く含むタンパク質は、複合体形成剤として使用しても良い。例えばカゼインである。当該本組成物が、非限定的に吸入、経口摂取、経皮適用、点眼、又は坐薬を含む他の投与経路によりデリバリーされる必要があるとき、当該複合体形成剤は使用される。

【0021】

両性界面活性剤は、特異的なpH範囲で顕著な等電点を示す両性界面活性剤、又は全pH範囲にわたりカチオン性であり、かつ通常顕著な等電点を示さない双性界面活性剤であってもよい。当該両性界面活性剤は、三置換アミン、例えば以下の式：



[式中、

R⁹は、C₆~C₂₂の直鎖又は分枝鎖が混じったアルキル・ラジカル及びそのカル

10

20

30

40

50

ポニル誘導体を含む群から選ばれ、

R^{10} 及び R^{11} は、 H 、 CH_2COOX 、 $CH_2CHOHCH_2SO_3X$ 、 $CH_2CHOHCH_2OPO_3X$ 、 CH_2CH_2COOX 、 CH_2COOX 、 $CH_2CH_2CHOHCH_2SO_3X$ 、又は $CH_2CH_2CHOHCH_2OPO_3X$ を含む群から独立して選ばれ、そして X は、 H 、 Na 、 K 、又はアルカノールアミンである。但し、 R^{10} と R^{11} の両方が H であることはなく、

さらに、 R^9 が RCO である場合、 R^{10} は CH_3 であってもよく、そして R^{11} は $(CH_2CH_2)N(C_2H_4OH)-H_2COPO_3$ であってもよいか、或いは R^{10} と R^{11} は、一緒になって $N(CH_2)_2N(C_2H_4OH)CH_2COO-$ であってもよい。]

で表されるアミンである。

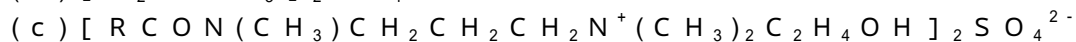
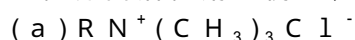
10

【0022】

市販されるものの例は、Henkel/Cognisにより販売されるデリファット(DERIPHAT)、Henkel/Cognisにより販売されるデヒトン(DEHYTON)、Goldschmidtにより販売されるテゴベタイン(TEGOBETAINE)、Rhone Poulencにより販売されるミラノール(MIRANOL)である。

【0023】

カチオン性界面活性剤、例えば四級アンモニウム化合物は、ヒドロキシ化合物薬剤のリン酸化誘導体、例えばトコフェリル・ホスフェートとの複合体を形成するであろう。カチオン性界面活性剤の例は、以下：



(d) エトミン(Ethomeens)： $RN[(CH_2CH_2O)_xCH_2OH][(CH_2CH_2O)_yCH_2OH]$ 、[式中、 x 及び y は独立して $1 \sim 50$ の整数である。]

20

を含む。ここで R は $C_8 \sim C_{22}$ の直鎖又は分枝鎖アルキル基又は混合アルキル基である。

【0024】

親水性及び疎水性官能基を含むシリコン界面活性剤もまた使用されてもよい。例えば、ジメチコンPGベタイン、アモジメチコン、又はトリメチルシリルアモジメチコンである。例えば、Goldschmidt Chemical Co.のアバイル9950(ABILE9950)である。疎水性物質は、 $C_6 \sim C_{22}$ の直線又は分岐アルキル又は混合アルキル、例えばフルオロアルキル、フルオロシリコン、及び/又はその混合体でありうる。親水性部分は、カルボキシアリル基又はスルホキシ・アルキル基のアルカリ金属、アルカリ土類金属、又はアルカノールアミンの塩でありうる。つまり、スルタイン、ホスファタイン、若しくはホスホベタイン、又はその混合体である。

30

【0025】

典型的に、フェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体の複合体は、(1)フェノール性ヒドロキシ化合物の遊離リン酸を複合体形成剤で直接的に中和すること、又は(2)フェノール性ヒドロキシ化合物のホスフェート誘導体の混合ナトリウム塩を、複合体形成剤と *in situ* 混合することにより作られる。

40

【0026】

プロポフォルは、本発明が適用されるフェノール性ヒドロキシ化合物の例である。本明細書中で使用されうるプロポフォルの形態は、以下：

・ 2, 6-ジイソプロピルフェノール(CAS 2078-54-8)

・ プロポフォル・ホスフェート又はフェノール, 2, 6-ビス(1-メチルエチル)-, 二水素ホスフェート(9CI)(CAS 18351-38-7)

・ フェノール, 2, 6-ビス(1-メチルエチル)-, 二水素ホスフェート, 二ナトリウム塩(9CI)(CAS 250345-80-3)

アドレナリン及び鎮痛薬は、本発明において使用されうる他のフェノール性化合物の例である。

50

【実施例】

【0027】

本発明は、以下の非制限的な例を参照することによりさらに説明及び例示されるであろう。

実施例1-プロポフォールのホスフェート誘導体の製造

17.8 g (0.1 M)の2,6-ジイソプロピルフェノール(プロポフォール)を、良い攪拌機を備えた100 ml フラスコ中に配置した。4.2 gの炭酸水素ナトリウム及び3.4 gの炭酸ナトリウムを23.2 gの50%グルタルアルデヒド水溶液中に溶解した。該溶液を2,6-ジイソプロピルフェノールに加え、1時間激しく攪拌した。次に、攪拌を1時間続けた。水を蒸発させて、2,6-ジイソプロピルフェノールの乾燥ヘミアセタール誘導体(A)を与えた。Aを50 mlのトルエン中に溶解し、次に7.8 gの P_4O_{10} を加え、そして温度を40 ~ 60 の範囲に維持して、1時間混合液を攪拌した。50 mlの水を注意深く加え、そして混合液を30分間攪拌して、全てのピロホスフェートを加水分解した。トルエン層を、分画ロートを使用して分離し、そして乾燥して2-(2,6-ジイソプロピルフェノキシ)-テトラヒドロピラン-6-イル,二水素ホスフェート(Ⅰ)を生成した。

10

【0028】

実施例2-プロポフォールのホスフェート誘導体の製造

17.8 g (0.1 M)の2,6-ジイソプロピルフェノール(プロポフォール)を良い攪拌機を備える100 ml フラスコ中に配置した。4.2 gの炭酸水素ナトリウム及び3.4 gの炭酸ナトリウムを32.6 gの50%トリヒドロキシペンタンジアル(trihydroxy pentandial)水溶液中に溶解した。該溶液を、2,6-ジイソプロピルフェノールに加え、1時間激しく攪拌した。攪拌を1時間続けた。水を蒸発させて、乾燥2,6-ジイソプロピルフェノールのヘミアセタール誘導体(B)を与えた。Bを50 mlのトルエン中に溶解し、次に7.8 gの P_4O_{10} を加え、そして混合液を1時間攪拌し、温度を40 ~ 60 の範囲に維持した。50 mlの水を注意深く加え、そして混合液を30分間攪拌して、全てのピロホスフェートを加水分解した。トルエン層を分画漏斗を使用して分離し、そして乾燥して2-(2,6-ジイソプロピルフェノキシ)-3,4,5-トリヒドロキシ・テトラヒドロピラン-6-イル,二水素ホスフェート(Ⅱ)を生成した。

20

【0029】

実施例3-プロポフォールのホスフェート誘導体の製造

17.8 g (0.1 M)の2,6-ジイソプロピルフェノール(プロポフォール)をよい攪拌機を備える100 ml フラスコ中に入れた。4.2 gの炭酸水素ナトリウム及び3.4 gの炭酸ナトリウムを12.8 gの50%グリオキサール(glyoxyal)水溶液中に溶解した。当該溶液を、2,6-ジイソプロピルフェノールに加え、1時間激しく攪拌した。次に攪拌を1時間続けた。3.8 gの水素化ホウ素ナトリウムを加え、そして混合液を1時間攪拌した。水を蒸発させて、乾燥2,6-ジイソプロピルフェノールのヘミアセタール誘導体(C)を与えた。Cを50 mlのトルエン中に溶解し、次に7.8 gの P_4O_{10} を加え、そして混合液を1時間攪拌し、温度を40 ~ 60 の範囲に維持した。25 mlの水を注意深く加え、そして混合液を30分間攪拌して、全てのピロホスフェートを加水分解した。トルエン層を分画漏斗を使用して分離し、そして乾燥して2-(2,6-ジイソプロピルフェノキシ)-2-ヒドロキシ・エチルホスフェート(Ⅲ)を生成した。

30

40

【0030】

実施例4-プロポフォールのホスフェート誘導体の複合体の製造

373 g (1 M)の二ナトリウムラウリル-イミノ-ジプロピオネートを2000 mlの脱イオン水中に溶解し、そして50 ~ 60 に熱して、pH 11 ~ 12の透明溶液を形成した。実施例1からの358 g (1 M)の生成物Ⅰを加え、よく攪拌して、pH 8 ~ 9で水溶液として二ナトリウム・ラウリル-イミノ-ジプロピオネート-2-(2,6-ジイソプロピルフェノキシ)テトラヒドロピラン-6-イル・二水素ホスフェート複合体(Ⅳ)を形成した。pHを適切な量のどちらかの要素を加えることにより調節してよい。

【0031】

50

実施例 5 - プロポフォールのホスフェート誘導体の複合体の製造

174 g のアルギニン を 1000 ml の脱イオン水中に溶解した。実施例 2 からの 406 g の生成物 II を当該溶液に加え、よく攪拌してアルギニン 2-(2,6-ジイソプロピルフェノキシ)-3,4,5-トリヒドロキシ・テトラヒドロピラン-6-イル-ニ水素-ホスフェート複合体(V)を、終 pH 6.5 ~ 7.5 の水溶液として生成した。

【0032】

実施例 6 - プロポフォールのホスフェート誘導体の複合体の製造

17 g (0.1 M) アルギニン を 100 ml の脱イオン水中に溶解した。実施例 3 由来の生成物 III、31.8 g (0.1 M) を当該溶液に加え、よく攪拌して、アルギニン 2-(2,6-ジイソプロピルフェノキシ)-2-ヒドロキシ・エチルホスフェート複合体(VI)を終 pH 6.5 ~ 7.5 を有する水性複合体として形成した。

10

【0033】

実施例 7 - プロポフォールのホスフェート誘導体の複合体の製造

373 g (1 M) の二ナトリウム・ラウリル-イミノ-ジプロピオネートを 200 ml の脱イオン水中で溶解し、そして 50 ~ 60 に熱して、pH 11 ~ 12 の透明溶液を形成した。実施例 1 の 358 g (1 M) の生成物に加え、よく攪拌して二ナトリウム・ラウリル-イミノ-ジプロピオネート 2-(2,6-ジイソプロピルフェノキシ)テトラヒドロピラン-6-イル・ニ水素ホスフェート複合体(VII)を pH 8 ~ 9 で水溶液として形成した。pH を、適切な量のどちらかの要素を加えることにより調節してよい。溶液を次に 24 時間凍結乾燥して、複合体を乾燥粉末として産生した。

20

【0034】

実施例 8 - プロポフォールのホスフェート誘導体の複合体の製造

174 g のアルギニン を 200 ml の脱イオン水中で溶解した。実施例 2 からの 406 g の生成物 II を該溶液に加え、よく攪拌して 2-(2,6-ジイソプロピルフェノキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロピラン-6-イル・ニ水素・ホスフェート・アルギニン複合体を終 pH 6.5 ~ 7.5 で生成した。該溶液を 24 時間凍結乾燥して複合体を乾燥粉末として産生した。

【0035】

実施例 9 - プロポフォールのホスフェート誘導体の複合体の製造

17 g (0.1 M) のアルギニン を 20 ml の脱イオン水中に溶解した。実施例 3 の 31.8 g (0.1 M) の生成物 III を加えてよく攪拌し、2-(2,6-ジイソプロピルフェノキシ)-2-イルヒドロキシ・エチルホスフェート複合体(IX)を終 pH 6.5 ~ 7.5 を有する水性複合体として形成した。溶液を次に 24 時間凍結乾燥して複合体を乾燥粉末として産生した。

30

【0036】

実施例 10 - プロポフォールのホスフェート誘導体の複合体の製造

174 g アルギニン を 200 ml の脱イオン水中に溶解した。実施例 I の 358 g の生成物 I を該溶液に加えて、よく攪拌し、2-(2,6-ジイソプロピルフェノキシ)-テトラヒドロピラン-6-イルニ水素ホスフェート・アルギニン複合体(X)を終 pH 6.5 ~ 7.5 で産生した。0.3 M の 2,6-ジイソプロピルフェノールを加え、高せん断攪拌で十分乳濁化した。該溶液を 24 時間凍結乾燥して、当該複合体と遊離 2,6-ジイソプロピルフェノールとの混合体である生成物を産生した。当該混合体は、静脈内で使用されるとき、麻酔薬として作用した。遊離 2,6-ジイソプロピルフェノールは、乳濁化状態において迅速な麻酔作用に利用され、そして当該複合体の加水分解後の 2,6-ジイソプロピルフェノールのゆっくりとしたデリバリーに利用される。

40

【0037】

本明細書中及び添付のクレーム中で使用される「含む」という単語及び「含む」という単語の形は、バリエーション又は追加を除くようには特許請求される発明を制限しない。

本発明の改変及び改良は、当業者に容易に明らかであるであろう。そうした改変及び改良は、本発明の範囲内にあるとする。

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2004/000491
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl. ⁷ : C07F 9/09, 9/10, 9/12; A61K 31/661; A61P 23/00		
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) See electronic databases consulted below		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See electronic databases consulted below		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA, WPIDS. Keyword search: ?dialdehyde, ?dial, phosh?, propofol, diprivan, phenol?		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2002/013810 A1, 21 February 2002 (VYREX CORPORATION) See page 6 line 1 - page 9 line 10	1-25
A	WO 2000/008033 A1, 17 February 2000 (THE UNIVERSITY OF KANSAS) See example 1	1-25
A	WO 1999/058555 A2, 18 November 1999 (VYREX CORPORATION) See page 7 line 25 - page 13 line 10; page 21 lines 1-21	1-25
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> 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	"T"
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X"
"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)	"Y"
"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	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
		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 8 June 2004		Date of mailing of the international search report 17 JUN 2004
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustralia.gov.au Facsimile No. (02) 6285 3929		Authorized officer SWARUP CHATTERJEE Telephone No : (02) 6283 2259

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/AU2004/000491

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report		Patent Family Member					
WO	2002/013810	CA	2419047	EP	1318798	US	6362234
WO	2000/08033	AU	53394/99	BR	9912853	CA	2339834
		CZ	20010479	EP	1102776	HU	0200317
		NO	20010659	NZ	509795	PL	347211
		US	6204257	US	2001025035	US	2003176324
		ZA	200101039				
WO	1999/058555	AU	37894/99	CA	2331371	EP	1075489
		US	6254853				

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

END OF ANNEX

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, IT, LU, 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), 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100108903

弁理士 中村 和広

(74) 代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72) 発明者 ウエスト, サイモン, マイケル

オーストラリア国, ビクトリア 3016, ウィリアムズタウン, バードン ストリート 3

(72) 発明者 カナー, デイビッド

オーストラリア国, ビクトリア 3160, ベルグレイブ サウス, ベルグレイブ ハラム ロード 182

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA03 AA04 DA34 MA01 MA04 NA14 ZA04 ZA08

4H050 AA01 AA02 AA03 AB20 BB11 BB31 BE04 WA14 WA23