



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類7 A61K 45/00, 31/557, 31/41, A61P 43/00, 15/00	A1	(11) 国際公開番号 WO00/54809 (43) 国際公開日 2000年9月21日(21.09.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01557 (22) 国際出願日 2000年3月15日(15.03.00) (30) 優先権データ 特願平11/69524 1999年3月16日(16.03.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東レ株式会社(TORAY INDUSTRIES, INC.)(JP/JP) 〒103-8666 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 越智靖夫(OCHI, Yasuo)(JP/JP) 〒248-0036 神奈川県鎌倉市手広1111 東レ手広社宅202 Kanagawa, (JP) 林 亮司(HAYASHI, Ryoji)(JP/JP) 〒251-0033 神奈川県藤沢市片瀬山3-13-9 Kanagawa, (JP) 磯ヶ谷昌文(ISOGAYA, Masafumi)(JP/JP) 〒245-0016 神奈川県横浜市泉区和泉町3989-7 Kanagawa, (JP)		(81) 指定国 CA, CN, JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書
(54)Title: CERVICAL RIPENING AGENT AND CERVICAL RIPENING METHOD (54)発明の名称 子宮頸管熟化剤および子宮頸管熟化方法 (57) Abstract A cervical ripening agent containing a prostaglandin EP4 receptor agonist as the active ingredient acts selectively on prostaglandin EP4 receptor and thus exerts an excellent effect of ripening the cervical tract while showing little side effects.		

(57)要約

本発明のプロスタグランジンE P 4 受容体作用薬を有効成分とする子宮頸管熟化剤は、プロスタグランジンE P 4 受容体に選択的に作用することにより、子宮頸管に対して優れた熟化作用を有し、副作用の少ない子宮頸管熟化剤である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AG アンティグア・バーブーダ	DZ アルジェリア	LC セントルシア	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LR リベリア	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LS レソト	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LT リトアニア	SL シェラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BE ベルギー	GE グルジア	MA モロッコ	TD チャード
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BR ブラジル	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BY ベラルーシ	GW ギニア・ビサオ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TZ タンザニア
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UA ウクライナ
CG コンゴ	ID インドネシア	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	MZ モザンビーク	VN ヴェトナム
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	YU ユーゴスラヴィア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

明細書

子宮頸管熟化剤および子宮頸管熟化方法

技術分野

本発明は子宮頸管熟化剤に関するものであり、プロスタグランジンE P 4 受容体作用薬の新しい用途に関する。

背景技術

分娩には、胎児を娩出させるため充分に膨張するように子宮頸管が柔軟化すること、および子宮の平滑筋である子宮筋層の収縮との両方が必要とされる。子宮頸管は、妊娠後期まで妊娠継続のため固く閉じた状態に在り、流産や早産を防止している。一方、妊娠36週以降には胎児娩出にむけ軟化が進むとともに、頸管長も短縮（展退）する。これがいわゆる子宮頸管熟化と称される変化である。子宮頸管熟化は胎児の娩出過程を支配する重要な要因であり、分娩が正常に進行するためには、この熟化が順調に進行することが必要である。従って安全に娩出するには、分娩に向けての準備段階として、子宮筋層の収縮が始まる前に十分な子宮頸管の熟化が必要である。

現在、20歳代で出産する女性数が減少し、30歳代あるいは40歳代で出産する女性の増加がみられる。10年後には20歳代の分娩は更に減少する一方、30歳代の分娩が更に増加するものと予測される。出産する女性の高齢化にともない、産婦人科領域で最も問題となるのは軟産道強靱症、ひいては頸管熟化不全と考えられる。子宮頸管成熟度が低い場合には、機械的な方法により子宮口の開大を行ったり、子宮頸管熟化剤を投与して子宮頸管を軟化させることが行なわれている。

子宮頸管熟化を促す薬剤として、Dehydroepiandrosterone sulfate（以下、DHASと略す）がよく知られており[Mochizuki,M. et al.,Acta.Obstet.Gynecol.Scand.,57,397-401(1978)]、現在臨床で広く用いられている。しかしながら、DHASは比較的長期間の投与が必要となるという問題点がある。

また、生体内でアラキドン酸の代謝産物として生成されるプロスタグランジン E_2 (以下、 $PG E_2$ と略す) も強力な子宮頸管熟化作用を有することが知られている[Rix, P. et al., Acta. Obstet. Gynecol. Scand., 75, 45-47(1996)]。しかし、 $PG E_2$ の生理作用は子宮頸管熟化作用にとどまらず、子宮収縮作用、胃酸分泌抑制作用、消化管蠕動の刺激作用、発熱作用など極めて多岐にわたる。従って、子宮頸管熟化を促すことを目的に $PG E_2$ を用いようとした場合、これらの作用が副作用となる。特に問題となる副作用は子宮収縮作用であり、妊婦に投与した場合、過度の子宮収縮が発生し子宮破裂を引き起こす恐れがある。

近年の研究の進歩により、 $PG E_2$ の結合する受容体は4つの受容体サブタイプに分類することができ、EP1、EP2、EP3、EP4受容体と命名されている[Coleman, R.A. et al., Pharmacol. Rev., 46, 205-229(1994)]。また、それぞれの受容体サブタイプは異なった生理作用に参与していることが分かってきており、例えば、 $PG E_2$ の子宮収縮作用などはEP3受容体に結合して引き起こされることが既に知られている。また、EP4受容体に選択的に結合する化合物として、3, 7-ジチアプロスタン酸誘導体[特開平10-265454、特開2000-1472]やアゾール誘導体[W098/55468]が報告されており、これらの化合物は免疫疾患などに有効であることが開示されている。

本発明は、副作用が少なく、十分に子宮頸管を熟化することができる優れた子宮頸管熟化促進剤および熟化方法を提供することを目的とする。

発明の開示

本発明は、プロスタグランジンEP4受容体作用薬を有効成分とする子宮頸管熟化剤、およびそれを用いた子宮頸管熟化方法である。

図面の簡単な説明

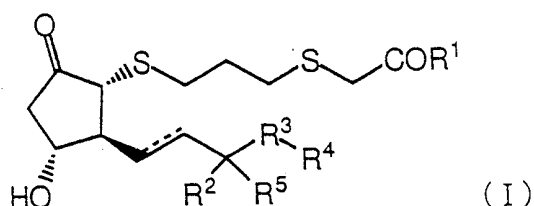
図1は、モルモット膣内に化合物(A)を投与したことによる、子宮頸管牽引時の最大張力の変化を示す。

図2は、モルモット膣内に化合物(A)を投与したことによる、子宮頸管牽引時の傾き値の変化を示す。

発明を実施するための最良の形態

本発明のプロスタグランジンEP4受容体作用薬とは、EP4受容体に結合する化合物であり、受容体作動薬および拮抗薬が含まれる。

プロスタグランジンEP4受容体作用薬としては、3,7-ジチアプロスタノ酸誘導体やアゾール誘導体が挙げられる。具体的には下記の、一般式(I)



[式中、 R^1 は、ヒドロキシ、炭素数1～6のアルキルオキシまたは NR^6R^7 (式中、 R^6 、 R^7 は独立して水素または炭素数1～6のアルキルを表わす。)であり、 R^2 は、水素またはヒドロキシであり、 R^3 は、単結合または炭素数1～6のアルキレンであり、 R^4 は、

(1) 炭素数1～8のアルキル、炭素数2～8のアルケニルまたは炭素数2～8のアルキニル

(2) 1～3個の炭素数1～6のアルキルオキシまたはハロゲンで置換されている炭素数1～8のアルキル、炭素数2～8のアルケニルまたは炭素数2～8アルキニル

(3) フェニルまたは炭素数3～7のシクロアルキルで置換されている炭素数1～8のアルキル、炭素数2～8のアルケニルまたは炭素数2～8のアルキニル

(4) フェニル、フェニルオキシ、炭素数3～7のシクロアルキルまたは炭素数3～7のシクロアルキルオキシ

(5) フリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ

(6) 1～3個の以下の基で置換されているフェニル、フェニルオキシ、炭素数3～7のシクロアルキルまたは炭素数3～7のシクロアルキルオキシ：

炭素数1～6のアルキル、炭素数2～6のアルケニル、炭素数2～6のアルキ

ニル、炭素数 1～6 のアルキルオキシ、炭素数 1～6 のアルキルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキルオキシ、炭素数 2～6 のアルケニルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、1～3 個のヒドロキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、1～3 個のハロゲンで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルチオ、炭素数 1～6 のアルキルチオで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルチオで置換されている炭素数 1～6 のアルキルオキシ、炭素数 2～6 のアルケニルチオで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルスルフォニル、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、炭素数 3～7 のシクロアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキルオキシ、炭素数 3～7 のシクロアルキルで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フェニル、フェニルオキシ、フェニルで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フェニルで置換されている炭素数 2～6 のアルケニル、フェニルで置換されている炭素数 2～6 のアルキニル、フェニルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フェニルオキシで置換されている炭素数 2～6 のアルケニル、フェニルオキシで置換されている炭素数 2～6 のアルキニル、フリル、フリルオキシ、フリルで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フリルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、チエニル、チエニルオキシ、チエニルで置換されている炭素数 1～6 のアルキルまたはチエニルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3 個の炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルオキシ、炭素数 1～6 のアルキルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。）；または、

(7) 1～3 個の以下の基で置換されているフリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ；

炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 2～6 のアルケニル、炭素数 2～6 のアルキ

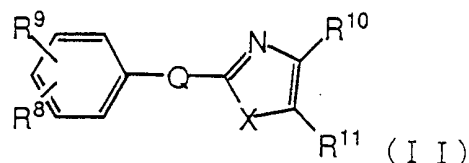
ニル、炭素数 1～6 のアルキルオキシ、炭素数 1～6 のアルキルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキルオキシ、炭素数 2～6 のアルケニルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、1～3 個のヒドロキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、1～3 個のハロゲンで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルチオ、炭素数 1～6 のアルキルチオで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルチオで置換されている炭素数 1～6 のアルキルオキシ、炭素数 2～6 のアルケニルチオで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルスルフォニル、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、炭素数 3～7 のシクロアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキルオキシ、炭素数 3～7 のシクロアルキルで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フェニル、フェニルオキシ、フェニルで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フェニルで置換されている炭素数 2～6 のアルケニル、フェニルで置換されている炭素数 2～6 のアルキニル、フェニルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フェニルオキシで置換されている炭素数 2～6 のアルケニル、フェニルオキシで置換されている炭素数 2～6 のアルキニル、フリル、フリルオキシ、フリルで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フリルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、チエニル、チエニルオキシ、チエニルで置換されている炭素数 1～6 のアルキルまたはチエニルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3 個の炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルオキシ、炭素数 1～6 のアルキルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。）；であり、

R^5 は、水素または炭素数 1～6 のアルキルであり、

記号

は二重結合または単結合であることを表わす。ただし、 R^2 が水素であるとき、 R

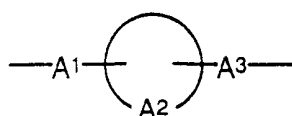
³が表わす炭素数 1～6 のアルキレンは 1 個のヒドロキシで置換されていてもよい。
 。] で表される 3, 7 - ジチアプロスタン酸誘導体、その平衡化合物である 8 -
 エピ体との混合物、薬理的に許容されるその塩またはそのシクロデキストリン
 包接化合物や、下記の一般式 (I I)



[式中、R⁹は、

- (1) ヒドロキシ、保護されたカルボキシまたはカルボキシで置換された炭素数 1～6 のアルキル
- (2) カルボキシ
- (3) 保護されたカルボキシ
- (4) カルバモイル
- (5) 複素環
- (6) シアノ
- (7) 炭素数 1～6 のハロアルキルスルフォニルオキシ
- (8) ヒドロキシまたはカルバモイルで置換された炭素数 1～6 のアルキルオキシ
- (9) カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイルまたは複素環で置換されたアリール
- (10) 保護されたカルボキシまたは炭素数 1～6 アルキルスルフォニルで置換されていてもよいアミノであり、

R⁹は、水素または炭素数 1～6 のアルキルであり、R¹⁰は、ハロゲンで置換されていてもよいアリールであり、R¹¹は、ハロゲンで置換されていてもよいアリールであり、Qは、



(ここで、 $-A^1-$ は単結合または炭素数 1～6 のアルキレンを表わし、



は、炭素数 5～9 のシクロアルケン、炭素数 3～9 のシクロアルカン、炭素数 6～9 のビスシクロアルケンまたは炭素数 5～9 のビスシクロアルカンを表わし、 $-A^3-$ は単結合または炭素数 1～6 のアルキレンを表わす。) を表わし、

X は O、NH または S を表わす。] で表わされるアゾール誘導体または薬理学的に許容されるその塩が挙げられる。

ここで、複素環とは、少なくとも 1 つのヘテロ原子が窒素、硫黄または酸素から選ばれる飽和または不飽和の単環または多環からなる基を表わし、保護されたカルボキシとは、(1) 炭素数 1～6 のアルキルエステル、(2) 炭素数 2～6 のアルケニルエステル、(3) 炭素数 2～6 のアルキニルエステル、(4) 炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルオキシ、フェニル、ニトロまたはハロゲンで置換されていてもよいアリールアルキルエステル、または(5) 炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルオキシ、フェニル、ニトロまたはハロゲンで置換されていてもよいアリールエステルを表わし、アリールとは、炭素数 1～6 のアルキルで置換されていてもよいフェニルまたはナフチルを表わす。

薬理学的に許容される塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、メチルアミン塩、ジメチルアミン塩、トリメチルアミン塩、メチルピペリジン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩等のアミン塩、アンモニウム塩、塩基性アミノ酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩、塩酸塩、硫

酸塩等の無機酸塩または酸性アミノ酸塩等が挙げられる。

本発明の子宮頸管熟化剤は、1種または数種のプロスタグランジンE P 4 受容体作用薬、またはその塩をそのまま膣または子宮に投与することもできるが、薬剤の製剤化において通常使用されている賦形剤、安定化剤などを添加して投与することもできる。この様な添加剤としては、例えば、動物油、植物油、パラフィン、アラビアゴム、または澱粉、ラクトース、スクロース、ブドウ糖、デキストリン、マンニトール等の糖類、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム等の無機酸塩、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム等の有機酸塩、メチルセルロース、ゼラチン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の水溶性ポリマー、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール等のアルコール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等の界面活性剤等が用いられる。

本発明の子宮頸管熟化剤は、各種剤形により使用できるが、具体的には、膣内散布剤等の液体剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル等の半固形剤、錠剤、膣内カプセル剤、ペッサリー剤、膣坐剤等の固形剤などの通常用いられる剤形が挙げられる。また、皮下、静脈、局所等の注射剤として使用することもできる。さらに、経口投与のため、錠剤、粉末、顆粒、丸剤、カプセル剤等の剤形とすることも可能である。

本発明の子宮頸管熟化剤の投与量は、症状、年齢、子宮の状態、投与剤形等によっても異なるが、通常、成人一人あたり0.0001mg～10000mg、好ましくは0.001mg～1000mgを一回または数回に分けて投与することができる。

本発明の子宮頸管熟化剤は、ヒト以外の動物に対しても使用することができる。すなわち、ヒト以外の動物に投与して子宮頸管を熟化させ、胎仔の娩出を促進させることができるため、妊娠時の治療・処置に応用することができる。

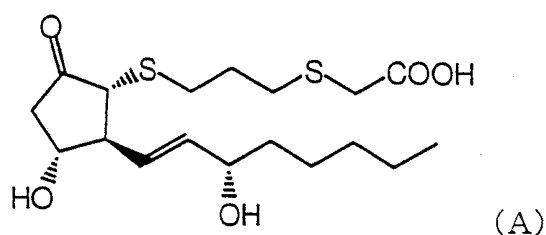
【実施例】

以下、本発明をより詳細に説明するために実施例を示す。

実施例 1

子宮頸管熟化作用：

一般式 (I) で表され、EP4 受容体に選択的に結合することが報告されている [特開平10-265454] 下記の化合物 (A) について子宮頸管熟化作用を検討した。



実験は、Hartley系成熟モルモット（クリーン9週齢）を用い、1群5または6例として行った。化合物 (A) はジメチルスルフォキシドに溶解後、リン酸緩衝食塩水で希釈し、用時に3%-ヒドロキシプロピルセルロースに混和した。化合物 (A) ($10 \mu\text{g}$) またはその基剤を9時、17時および翌日の9時に膈内に投与し、最終投与の4時間後に解剖し、子宮頸管を摘出した。その後、子宮頸管を 2 mm/min の速度で牽引し、組織に発生する張力を経時的に測定した。頸管熟化の指標として、組織が破断するまでの間に発生する最大張力、およびこれを発生するまでに牽引した距離で割った傾き値を調べた。これらの値が減少することが、子宮頸管の熟化を示していると考えられる。

図1及び2に、化合物 (A) 投与による最大張力の変化、傾き値の変化を示す。（*： $P < 0.05$ ，**： $P < 0.01$ ，t-test、基剤投与群との比較。）図から明らかな通り、化合物 (A) は基剤投与群と比較して有意に最大張力および傾き値を低下させた。

以上の結果より、化合物 (A) は優れた子宮頸管熟化作用を持つことが明らかとなった。

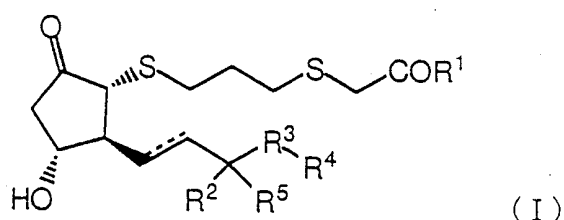
産業上の利用可能性

本発明の子宮頸管熟化剤は、プロスタグランジン EP4 受容体を選択的に作用す

ることにより、子宮頸管に対して優れた熟化作用を有し、副作用の少ない子宮頸管熟化剤として非常に有用である。

請求の範囲

1. プロスタグランジンEP4受容体作用薬を有効成分とする子宮頸管熟化剤。
2. プロスタグランジンEP4受容体作用薬が3, 7-ジチアプロスタン酸誘導体またはアゾール誘導体である請求項1記載の子宮頸管熟化剤
3. プロスタグランジンEP4受容体作用薬が下記の一般式(I)



[式中、R¹は、ヒドロキシ、炭素数1～6のアルキルオキシまたはNR⁶R⁷
(式中、R⁶、R⁷は独立して水素または炭素数1～6のアルキルを表わす。)で
あり、R²は、水素またはヒドロキシであり、R³は、単結合または炭素数1～6
のアルキレンであり、R⁴は、

(1) 炭素数1～8のアルキル、炭素数2～8のアルケニルまたは炭素数2～8
のアルキニル

(2) 1～3個の炭素数1～6のアルキルオキシまたはハロゲンで置換されてい
る炭素数1～8のアルキル、炭素数2～8のアルケニルまたは炭素数2～8アル
キニル

(3) フェニルまたは炭素数3～7のシクロアルキルで置換されている炭素数1
～8のアルキル、炭素数2～8のアルケニルまたは炭素数2～8のアルキニル

(4) フェニル、フェニルオキシ、炭素数3～7のシクロアルキルまたは炭素数
3～7のシクロアルキルオキシ

(5) フリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチル
オキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ

(6) 1～3個の以下の基で置換されているフェニル、フェニルオキシ、炭素数3～7のシクロアルキルまたは炭素数3～7のシクロアルキルオキシ：

炭素数1～6のアルキル、炭素数2～6のアルケニル、炭素数2～6のアルキニル、炭素数1～6のアルキルオキシ、炭素数1～6のアルキルオキシで置換されている炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルキルオキシで置換されている炭素数1～6のアルキルオキシ、炭素数2～6のアルケニルオキシで置換されている炭素数1～6のアルキル、1～3個のヒドロキシで置換されている炭素数1～6のアルキル、1～3個のハロゲンで置換されている炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルキルチオ、炭素数1～6のアルキルチオで置換されている炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルキルチオで置換されている炭素数1～6のアルキルオキシ、炭素数2～6のアルケニルチオで置換されている炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルキルスルフォニル、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、炭素数3～7のシクロアルキル、炭素数3～7のシクロアルキルオキシ、炭素数3～7のシクロアルキルで置換されている炭素数1～6のアルキル、炭素数3～7のシクロアルキルオキシで置換されている炭素数1～6のアルキル、フェニル、フェニルオキシ、フェニルで置換されている炭素数1～6のアルキル、フェニルで置換されている炭素数2～6のアルケニル、フェニルで置換されている炭素数2～6のアルキニル、フェニルオキシで置換されている炭素数1～6のアルキル、フェニルオキシで置換されている炭素数2～6のアルケニル、フェニルオキシで置換されている炭素数2～6のアルキニル、フリル、フリルオキシ、フリルで置換されている炭素数1～6のアルキル、フリルオキシで置換されている炭素数1～6のアルキル、チエニル、チエニルオキシ、チエニルで置換されている炭素数1～6のアルキルまたはチエニルオキシで置換されている炭素数1～6のアルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3個の炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルキルオキシ、炭素数1～6のアルキルオキシで置換されている炭素数1～6のアルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。）；または、

(7) 1～3個の以下の基で置換されているフリル、フリルオキシ、チエニル、

チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ：

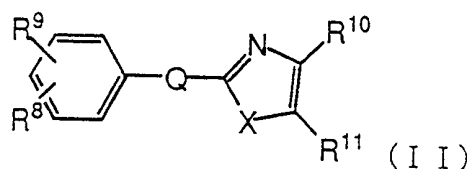
炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 2～6 のアルケニル、炭素数 2～6 のアルキニル、炭素数 1～6 のアルキルオキシ、炭素数 1～6 のアルキルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキルオキシ、炭素数 2～6 のアルケニルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、1～3 個のヒドロキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、1～3 個のハロゲンで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルチオ、炭素数 1～6 のアルキルチオで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルチオで置換されている炭素数 1～6 のアルキルオキシ、炭素数 2～6 のアルケニルチオで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルスルフォニル、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、炭素数 3～7 のシクロアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキルオキシ、炭素数 3～7 のシクロアルキルで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フェニル、フェニルオキシ、フェニルで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フェニルで置換されている炭素数 2～6 のアルケニル、フェニルで置換されている炭素数 2～6 のアルキニル、フェニルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フェニルオキシで置換されている炭素数 2～6 のアルケニル、フェニルオキシで置換されている炭素数 2～6 のアルキニル、フリル、フリルオキシ、フリルで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フリルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、チエニル、チエニルオキシ、チエニルで置換されている炭素数 1～6 のアルキルまたはチエニルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3 個の炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルオキシ、炭素数 1～6 のアルキルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。）；であり、

R⁵ は、水素または炭素数 1～6 のアルキルであり、

記号

は二重結合または単結合であることを表わす。ただし、 R^2 が水素であるとき、 R^3 が表わす炭素数1～6のアルキレンは1個のヒドロキシで置換されていてもよい。]で表される3, 7-ジチアプロスタノ酸誘導体、その平衡化合物である8-エピ体との混合物、薬理学的に許容されるその塩またはそのシクロデキストリン包接化合物である請求項1記載の子宮頸管熟化剤。

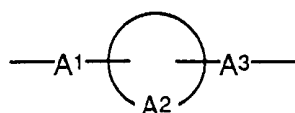
4. プロスタグランジンEP4受容体作用薬が下記の一般式(II)



[式中、 R^8 は、

- (1) ヒドロキシ、保護されたカルボキシまたはカルボキシで置換された炭素数1～6のアルキル
- (2) カルボキシ
- (3) 保護されたカルボキシ
- (4) カルバモイル
- (5) 複素環
- (6) シアノ
- (7) 炭素数1～6のハロアルキルスルフォニルオキシ
- (8) ヒドロキシまたはカルバモイルで置換された炭素数1～6のアルキルオキシ
- (9) カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイルまたは複素環で置換されたアリール
- (10) 保護されたカルボキシまたは炭素数1～6アルキルスルフォニルで置換されていてもよいアミノであり、

R^9 は、水素または炭素数1～6のアルキルであり、 R^{10} は、ハロゲンで置換されていてもよいアリールであり、 R^{11} は、ハロゲンで置換されていてもよいアリールであり、Qは、



(ここで、 $-A^1-$ は単結合または炭素数1～6のアルキレンを表わし、

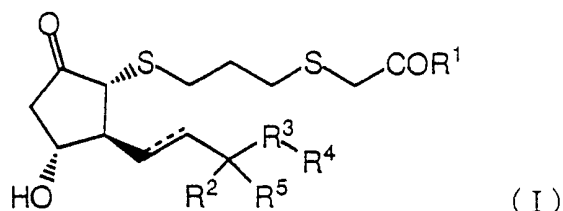


は、炭素数5～9のシクロアルケン、炭素数3～9のシクロアルカン、炭素数6～9のビスシクロアルケンまたは炭素数5～9のビスシクロアルカンを表わし、 $-A^3-$ は単結合または炭素数1～6のアルキレンを表わす。)を表わし、XはO、NHまたはSを表わす。]で表わされるアゾール誘導体または薬理学的に許容されるその塩である請求項1記載の子宮頸管熟化剤。

5. プロスタグランジンEP4受容体作用薬の有効量をヒトまたは動物に投与することを特徴とする子宮頸管熟化方法。

6. プロスタグランジンEP4受容体作用薬が3, 7-ジチアプロスタン酸誘導体またはアゾール誘導体である請求項5記載の子宮頸管熟化方法。

7. プロスタグランジン E P 4 受容体作用薬が下記の一般式 (I)



[式中、 R^1 は、ヒドロキシ、炭素数1～6のアルキルオキシまたは NR^6R^7

(式中、 R^6 、 R^7 は独立して水素または炭素数1～6のアルキルを表わす。)であり、 R^2 は、水素またはヒドロキシであり、 R^3 は、単結合または炭素数1～6のアルキレンであり、 R^4 は、

(1) 炭素数1～8のアルキル、炭素数2～8のアルケニルまたは炭素数2～8のアルキニル

(2) 1～3個の炭素数1～6のアルキルオキシまたはハロゲンで置換されている炭素数1～8のアルキル、炭素数2～8のアルケニルまたは炭素数2～8アルキニル

(3) フェニルまたは炭素数3～7のシクロアルキルで置換されている炭素数1～8のアルキル、炭素数2～8のアルケニルまたは炭素数2～8のアルキニル

(4) フェニル、フェニルオキシ、炭素数3～7のシクロアルキルまたは炭素数3～7のシクロアルキルオキシ

(5) フリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ

(6) 1～3個の以下の基で置換されているフェニル、フェニルオキシ、炭素数3～7のシクロアルキルまたは炭素数3～7のシクロアルキルオキシ：

炭素数1～6のアルキル、炭素数2～6のアルケニル、炭素数2～6のアルキニル、炭素数1～6のアルキルオキシ、炭素数1～6のアルキルオキシで置換されている炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルキルオキシで置換されている炭素数1～6のアルキルオキシ、炭素数2～6のアルケニルオキシで置換されている炭素数1～6のアルキル、1～3個のヒドロキシで置換されている炭素

数 1～6 のアルキル、1～3 個のハロゲンで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルチオ、炭素数 1～6 のアルキルチオで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルチオで置換されている炭素数 1～6 のアルキルオキシ、炭素数 2～6 のアルケニルチオで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルスルフォニル、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、炭素数 3～7 のシクロアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキルオキシ、炭素数 3～7 のシクロアルキルで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フェニル、フェニルオキシ、フェニルで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フェニルで置換されている炭素数 2～6 のアルケニル、フェニルで置換されている炭素数 2～6 のアルキニル、フェニルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フェニルオキシで置換されている炭素数 2～6 のアルケニル、フェニルオキシで置換されている炭素数 2～6 のアルキニル、フリル、フリルオキシ、フリルで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フリルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、チエニル、チエニルオキシ、チエニルで置換されている炭素数 1～6 のアルキルまたはチエニルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3 個の炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルオキシ、炭素数 1～6 のアルキルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。）；または、

（7）1～3 個の以下の基で置換されているフリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタニルまたはフタニルオキシ；

炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 2～6 のアルケニル、炭素数 2～6 のアルキニル、炭素数 1～6 のアルキルオキシ、炭素数 1～6 のアルキルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキルオキシ、炭素数 2～6 のアルケニルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、1～3 個のヒドロキシで置換されている炭素

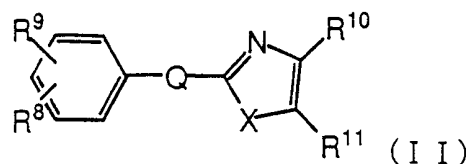
数 1～6 のアルキル、1～3 個のハロゲンで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルチオ、炭素数 1～6 のアルキルチオで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルチオで置換されている炭素数 1～6 のアルキルオキシ、炭素数 2～6 のアルケニルチオで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルスルフォニル、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、炭素数 3～7 のシクロアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキルオキシ、炭素数 3～7 のシクロアルキルで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フェニル、フェニルオキシ、フェニルで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フェニルで置換されている炭素数 2～6 のアルケニル、フェニルで置換されている炭素数 2～6 のアルキニル、フェニルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フェニルオキシで置換されている炭素数 2～6 のアルケニル、フェニルオキシで置換されている炭素数 2～6 のアルキニル、フリル、フリルオキシ、フリルで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、フリルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、チエニル、チエニルオキシ、チエニルで置換されている炭素数 1～6 のアルキルまたはチエニルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3 個の炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルキルオキシ、炭素数 1～6 のアルキルオキシで置換されている炭素数 1～6 のアルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。）；であり、

R^5 は、水素または炭素数 1～6 のアルキルであり、

記号

は二重結合または単結合であることを表わす。ただし、 R^2 が水素であるとき、 R^3 が表わす炭素数 1～6 のアルキレンは 1 個のヒドロキシで置換されていてもよい。] で表される 3, 7 - ジチアプロスタノ酸誘導体、その平衡化合物である 8 - エピ体との混合物、薬理学的に許容されるその塩またはそのシクロデキストリン包接化合物である請求項 5 記載の子宮頸管熱化方法。

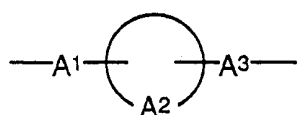
8. プロスタグランジンEP4受容体作用薬が下記の一般式(I I)



[式中、 R^8 は、

- (1) ヒドロキシ、保護されたカルボキシまたはカルボキシで置換された炭素数1～6のアルキル
- (2) カルボキシ
- (3) 保護されたカルボキシ
- (4) カルバモイル
- (5) 複素環
- (6) シアノ
- (7) 炭素数1～6のハロアルキルスルフォニルオキシ
- (8) ヒドロキシまたはカルバモイルで置換された炭素数1～6のアルキルオキシ
- (9) カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイルまたは複素環で置換されたアリール
- (10) 保護されたカルボキシまたは炭素数1～6アルキルスルフォニルで置換されていてもよいアミノであり、

R^9 は、水素または炭素数1～6のアルキルであり、 R^{10} は、ハロゲンで置換されていてもよいアリールであり、 R^{11} は、ハロゲンで置換されていてもよいアリールであり、Qは、



(ここで、 $-A^1-$ は単結合または炭素数1～6のアルキレンを表わし、



は、炭素数 5 ～ 9 のシクロアルケン、炭素数 3 ～ 9 のシクロアルカン、炭素数 6 ～ 9 のビシクロアルケンまたは炭素数 5 ～ 9 のビシクロアルカンを表わし、 $-A^3-$ は単結合または炭素数 1 ～ 6 のアルキレンを表わす。) を表わし、X は O、N、H または S を表わす。] で表わされるアゾール誘導体または薬理学的に許容されるその塩である請求項 5 記載の子宮頸管熱化方法。

図 1

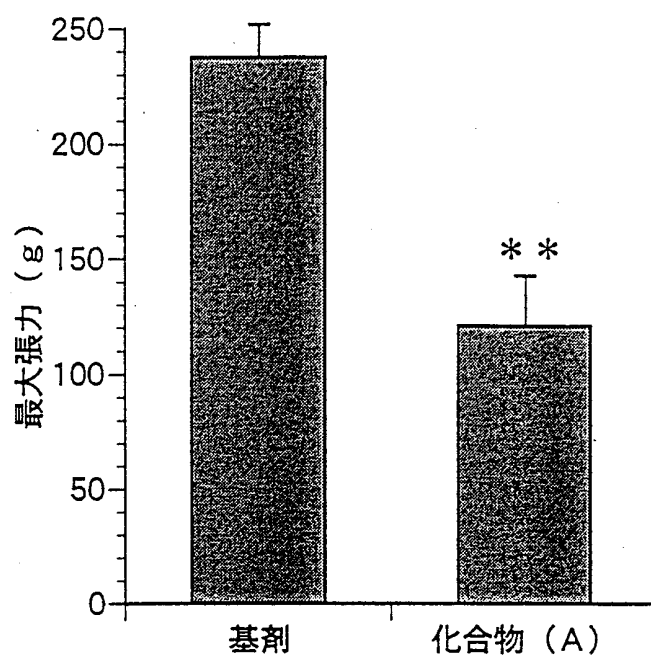
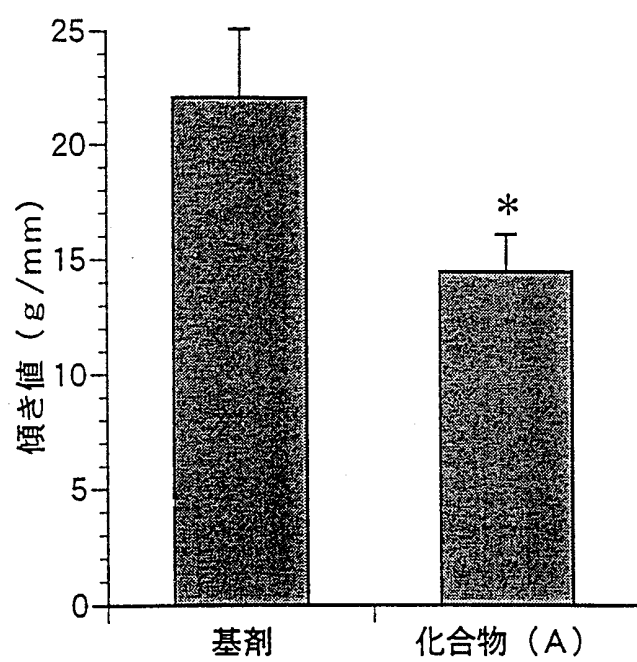


図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01557

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, A61K31/557, A61K31/41, A61P43/00, A61P15/00

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)

Int.Cl⁷ A61K45/00, A61K31/557, A61K31/41, A61P43/00, A61P15/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1940-1992	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-1992	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 855389, A2 (ONO PHARM. CO. LTD.), 29 July, 1998 (29.07.98) & US, 5892099, A & JP, 10-265454, A	1-3
A	WO, 98/55468, A1 (FUJISAWA PHARM. CO. LTD.), 10 December, 1998 (10.12.98) & EP, 989975, A1	1, 2, 4

☐ 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 document 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
05 June, 2000 (05.06.00)Date of mailing of the international search report
13 June, 2000 (13.06.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01557

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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.: 5-8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claims 5-8 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international search report by the International Search Authority in accordance with PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv).
2. ☒ Claims Nos.: 1-2
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:

It is unclear what particular constituents are involved or not in the scopes of the terms "prostaglandin EP4 receptor agonist" and "derivative". Therefore, the International Search cannot be fully practiced on these claims.
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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 additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, A61K31/557, A61K31/41, A61P43/00, A61P15/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, A61K31/557, A61K31/41, A61P43/00, A61P15/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1940-1992年
 日本国公開実用新案公報 1971-1992年
 日本国登録実用新案公報 1994-1996年
 日本国実用新案登録公報 1996-2000年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 855389, A2 (ONO PHARM. CO. LTD.) 29. 7月. 1998 (29. 07. 98) & US, 5892099, A & JP, 10-265454, A	1-3
A	WO, 98/55468, A1 (FUJISAWA PHARM. CO. LTD.) 10. 12月. 1998 (10. 12. 98) & EP, 989975, A1	1, 2, 4

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ 'パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 06. 00

国際調査報告の発送日

13.06.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 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)

田村 聖子

印

4C

9051

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 5-8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲5～8は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iV)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☒ 請求の範囲 1-2 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
「プロスタグランジンEP4受容体作用薬」、「～誘導体」なる語には、具体的にどの成分が包含され、また、含まれないのかが不明確となっている。したがって、これらの範囲については、完全な国際調査を行うことができなかった。
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。