

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2008 年 8 月 28 日 (28.08.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/102790 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/165 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
 A61K 31/4453 (2006.01) A61P 27/04 (2006.01)
 A61K 31/5375 (2006.01) A61P 27/14 (2006.01)
 A61P 25/02 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/052814

(22) 国際出願日: 2008 年 2 月 20 日 (20.02.2008)

(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2007-040191 2007 年 2 月 21 日 (21.02.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒3998710 長野県松本市芳野 1 9 番 4 8 号 Nagano (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小林 護 (KOBAYASHI, Mamoru) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原 4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工

業株式会社中央研究所内 Nagano (JP). 浅利 哲也 (ASARI, Tetsuya) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原 4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP). 忠地 真利子 (TADACHI, Mariko) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原 4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP).

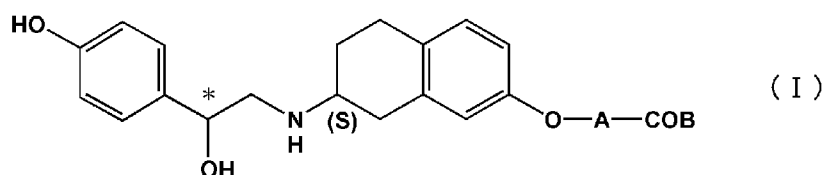
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, 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.

(84) 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,

[続葉有]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTION OR TREATMENT OF DISEASE ASSOCIATED WITH TEAR REDUCTION

(54) 発明の名称: 涙液の減少に伴う疾患の予防または治療用医薬組成物



(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a pharmaceutical composition for the prevention or treatment of a disease associated with tear reduction. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] Disclosed is a pharmaceutical composition for the prevention or treatment of a disease associated with tear reduction (dry eye, keratoconjunctivitis sicca, corneal epithelial disorder, alacrima, xerophthalmia, age-related dry eye, an eye disorder in Stevens-Johnson syndrome, an eye disorder in Sjogren syndrome, a corneal/conjunctival ulcer, dryness during wearing contact lenses), which comprises a phenylethanolaminotetralin carboxylic acid amide derivative represented by the general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof or the like as an active ingredient. (I) wherein A represents a lower alkylene group; B represents an amino group, a di-lower-alkylamino group, or a 3- to 7-membered alicyclic amino group which may have an oxygen atom in the ring; a carbon atom marked with an asterisk (*) represents a carbon atom having an R- or S-configuration or a carbon atom having a R/S mixed configuration; and a carbon atom marked with (S) represents a carbon atom having an S-configuration.

(57) 要約: 【課題】 涙液の減少に伴う疾患の予防または治療用医薬組成物を提供する。【解決手段】 一般式 (I) : (式中の A は低級アルキレン基であり、B はアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい 3 ~ 7 員環の脂環式アミノ基であり、* が付された炭素原子は R 配置または S 配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示し、(S) が付された炭素原子は S 配置の炭素原子を示す) で表されるフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体またはその薬理的に許容される塩等を有効成分として含有することを特徴とする、涙液の減少に伴う疾患 (ドライアイ、乾性角結膜障害、角膜上皮障害、涙液分泌減少症、眼球乾燥症、加齢乾性眼、スチーブンス・ジョンソン症候群の眼障害、シェーグレン症候群の眼障害、角結膜潰瘍、コンタクトレンズ装着時の乾燥等) の予防または治療用医薬組成物を提供する。

WO 2008/102790 A1



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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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

明 細 書

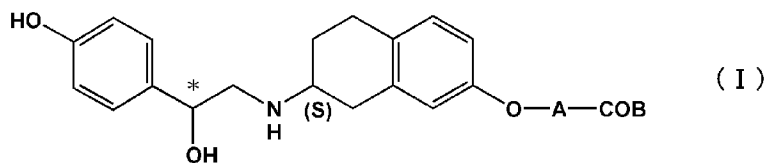
涙液の減少に伴う疾患の予防または治療用医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、涙液の減少に伴う疾患の予防または治療に有用な医薬組成物に関するものである。

[0002] さらに詳しく述べれば、本発明は、一般式

[化1]



(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、*が付された炭素原子はR配置若しくはS配置の炭素原子またはそれらが混合した炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩、AJ-9766、FR-149175またはN-5984等を有効成分として含有する涙液の減少に伴う疾患の予防または治療に有用な医薬組成物等に関するものである。

背景技術

[0003] 涙液の減少に伴う疾患の代表的なものは、ドライアイである。ドライアイは、ドライアイ研究会により、涙液(層)の質的または量的な異常により引き起こされた角結膜上皮障害であると定義され、涙液(層)の質的および量的異常と、角結膜上皮障害をそれぞれ検査することにより行われる診断基準が提唱されている(例えば、非特許文献1参照)。この診断基準は10年ごとに見直しが行われ、現在は1995年の基準が広く一般的に用いられている。海外では、NIH診断基準(Lempら、1995年)が一般的に用いられる。ドライアイの主な自覚症状として、目の乾き、痛み、痒み、角結膜上皮障害による眼のかすみ、重篤な視力障害等が知られている。

[0004] ドライアイ以外にも、乾性角結膜障害、角結膜上皮障害、涙液分泌減少症、眼球乾

燥症、加齢乾性眼、スチーブンスージョンソン症候群の眼障害、シェーグレン症候群の眼障害、角結膜潰瘍、乏涙症、乾性角結膜炎、眼類天疱瘡、眼瞼縁炎、閉眼不全、知覚神経麻痺、アレルギー性結膜炎、ウィルス性結膜炎後、または白内障手術後、コンタクトレンズ装着時もしくはVDT (Visual display terminal) 作業時の乾燥等も、涙液の減少に伴う同様の症状を呈する疾患群と捉えることができる。

[0005] これらの涙液の減少に伴う疾患の治療においては、涙点プラグや、涙点閉鎖術などの外科的治療も行われているが、点眼剤による薬物療法が中心である。主に、涙液の増加をはかる目的での人工涙液と、その涙液を角結膜上皮上に安定させる目的のヒアルロン酸ナトリウムの点眼液が用いられている。しかしながら、涙液層を構成する水層、油層および粘液層が健全な角結膜表面を維持するのに重要であると言われており、現在用いられている薬剤では、その効果は十分ではない。また、アレルギーや炎症に起因する場合にはステロイド薬や抗アレルギー薬の点眼剤が使用されているが、ステロイド剤の連用による眼圧上昇等の副作用が問題となる場合がある。OA機器の注視作業の増加、空気汚染、アレルギー等の患者側環境の変化も関連し、患者数はますます増加しており、有効な治療薬の早期開発が望まれている(例えば、非特許文献2参照)。

[0006] 涙液の減少には、涙液の分泌量が減少する場合と、涙液の蒸散、排出が亢進する場合の二つの要因がある。涙液の分泌には、主に三叉神経支配領域(角膜、結膜、皮膚、鼻、感情など)の刺激による反射性分泌と、角結膜表面を保護する基礎的分泌がある。涙液分泌を促進する神経経路には、三叉神経、副交感神経および交感神経の3つがあり(非特許文献3参照)、反射性分泌は、主に主涙腺により担われているといわれているが、他の分泌腺の関与も指摘されている(非特許文献4参照)。主涙腺は交感および副交感神経系またはニューロペプチドYといった神経ペプチドを介して調節されると報告されている。涙液分泌は β アドレナリン受容体遮断薬(プロプラノロールなど)により抑制されることから、涙液分泌に β_1 アドレナリン受容体(以下、 β_1 ARという)もしくは β_2 アドレナリン受容体(以下、 β_2 ARという)サブタイプの関与が推察されている(非特許文献5参照)。一方、涙液の蒸散を防ぐ脂質分泌はマイボーム腺(Meibomian gland)、ツァイス腺(gland of Zeis)およびモル腺(gland of Moll)に

由来し(非特許文献4参照)、交感および副交感神経系やサブスタンスPといった神経ペプチドにより調節を受ける。さらに、粘液層を形成するムチン等の糖タンパクは、杯細胞(goblet cell)や涙腺における粘液分泌細胞より分泌される(非特許文献6参照)ことが判明しているが、詳細な分泌機構については不明な点が多い。これらの脂質および粘液分泌の機能低下は、角結膜における涙液三層構造の破綻をきたし、結果的にドライアイに深く関与するといわれている。

[0007] 涙腺および角結膜から供給される涙液には、各種電解質、タンパク、ビタミンA等の生理活性物質が含有される。涙液中に分泌されるタンパクのうち、角結膜由来の糖タンパクとして、ムチンが知られている。ムチンは角結膜表面の湿潤性の保持に役立ち、また瞬目の動きに対し潤滑剤としても角結膜を保護している(非特許文献3参照)。そのほかに、細菌が寄り集まって巣を作るのを防ぐ役割や、粘液が細菌をつつんで排除する役割も担っている(非特許文献3参照)。また、涙腺由来のタンパクとして、ムチン、ラクトフェリン、リポカイン、IgA、補体、フィブロネクチン、EGF(上皮増殖因子)、HGF(肝細胞増殖因子)、TGF(トランスフォーミング増殖因子) β_1 、TGF β_2 、各種サイトカイン、アミラーゼ、SOD(スーパーオキシドジスムターゼ)、リゾチーム等が知られており、これらは水分の蒸散防止、抗菌作用、眼組織への栄養供給等を担っていると考えられている。これらのタンパクを含む涙液の分泌を促進することにより、ドライアイ等における角結膜上皮損傷部位の修復やその悪化を防止する薬剤の開発が望まれる。涙液中へムチン分泌の促進作用を有する物質はドライアイを始めとし、角膜上皮に障害が認められる角膜炎、結膜炎、角膜上皮剥離および角膜潰瘍等の角膜疾患の治療に有用であることが期待される。

[0008] 前記一般式(I)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体は、 β_2 AR刺激作用を有し、切迫流・早産の防止、気道閉塞性障害、気管支狭窄性障害に起因する疾患の予防および治療並びに尿路結石症の疼痛緩解および排石促進に有用であることが知られている(特許文献1参照)。また、当該フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体のひとつである2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]-N, N-ジメチルアセトアミドは β_2 AR刺激作用

と β_3 アドレナリン受容体(以下、 β_3 ARという)刺激作用も併せ持つということが報告されている(非特許文献7参照)。しかしながら、前記一般式(I)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体が、涙液量や涙液中タンパク量を増加させることも、涙液の減少に伴う疾患に対して有効であることも、記載も示唆もされていない。

[0009] AJ-9677(化学名:[3-[(2R)-[[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸、非特許文献8参照)、FR-149175(化学名:[(S)-8-[(R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルオキシ]酢酸エチル 一塩酸塩一水和物、非特許文献9参照)およびN-5984(化学名:6-[2-(R)-[[2-(R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-(R)-カルボン酸、非特許文献10参照、KRP-204とも言う)は、 β_3 AR刺激作用を有することが知られている。しかしながら、これらの化合物が、涙液量や涙液中タンパク量を増加させ、涙液の減少に伴う疾患に対して有効であることは知られていない。

[0010] β_1 AR刺激作用に比して β_2 選択的な数種の β_2 AR刺激薬が、涙液の分泌量促進および/または涙液中へのタンパク分泌促進作用を有し、乾性眼障害等の予防、治療に有効であること、および β_1 AR刺激作用を有する β アドレナリン受容体刺激薬よりも心臓系作用への悪影響がない点で有用であることが報告されている(特許文献2)。しかしながら、ドライアイを始めとし、角膜上皮に障害が認められる角膜炎、結膜炎、角膜上皮剥離および角膜潰瘍等の角膜疾患の治療において、角膜や結膜の湿潤性を保つのに重要な役割を担っているムチンの分泌促進効果に関して記載は無く、いずれも実用化には至っていない。

特許文献1:国際公開97-38970号パンフレット

特許文献2:国際公開01-41806号パンフレット

非特許文献1:島崎潤ほか著、眼科、1995年、第37巻、p. 765-770

非特許文献2:坪田一男編、ドライアイクリニック、医学書院、2000年、p. 43-53

非特許文献3:小口芳久ら監修、Ocular Surfaceの診断と治療、メディカル葵出版、

1993年、p. 15－30

非特許文献4:Lemp M. A. ほか、The lacrimal apparatus. Adler's physiology of the eye、第9版、Mosby Year Book社、1992年、p. 18－28

非特許文献5:Petounis A. D. ほか、Int Ophthalm、1989年、第13巻、p. 75－80

非特許文献6:Sullivan D. A. ほか、Lacrimal gland, tear film, and dry eye syndromes, Plenum Press社、1994年、p. 1－9

非特許文献7:赤羽増夫ほか、Naunyn－Schmiedeberg's Arch. Pharmacol、1998年、Vol. 358(Suppl. 1)、p. R518

非特許文献8:Hiroshi Haradaほか、Chem. Pharm. Bull、2005年、Vol. 53、p. 184－198

非特許文献9:Yoshifumi Hatakeyamaほか、Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol、2004年、Vol. 287、p. R336－R341

非特許文献10:Teruyuki Yanagisawaほか、Tohoku J. Exp. Med.、2000年、Vol. 192、p. 181－193

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明は、涙液の減少に伴う疾患の予防または治療用医薬組成物を提供することを目的とする。

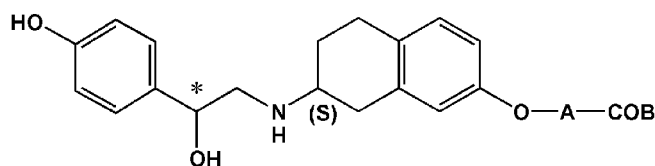
課題を解決するための手段

[0012] 本発明者らは、上記課題に対し鋭意研究した結果、前記一般式(I)で表される化合物およびその薬理学的に許容される塩等が、涙液分泌量および涙液中タンパク量を増加させること、特に選択的 β_2 AR刺激薬に比べ涙液中タンパク量およびムチン分泌を顕著に増加させることを見出し、本発明を成すに至った。

[0013] すなわち、本発明は、

[1] 一般式

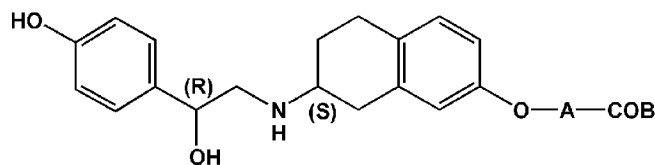
[化2]



(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体、[3-[(2R)-[[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸、[(S)-8-[(R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルオキシ]酢酸エチルおよび6-[2-(R)-[[2-(R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-(R)-カルボン酸ならびにそれらの薬理的に許容される塩から選択される化合物を有効成分として含有する涙液の減少に伴う疾患の予防または治療用医薬組成物；

[2]有効成分が、一般式

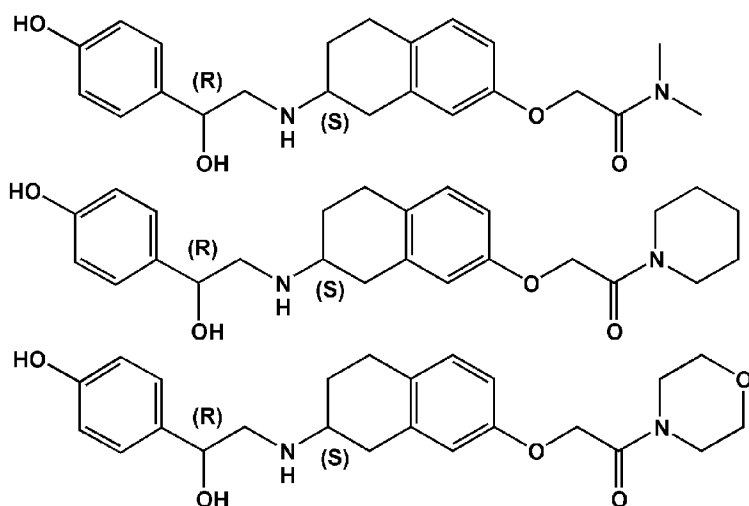
[化3]



(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記 [1]記載の医薬組成物；

[3]有効成分が、式

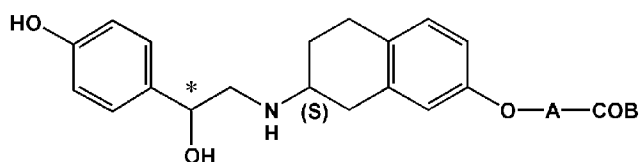
[化4]



のいずれかで表される化合物またはその薬理的に許容される塩である前記〔2〕記載の医薬組成物；

〔4〕一般式

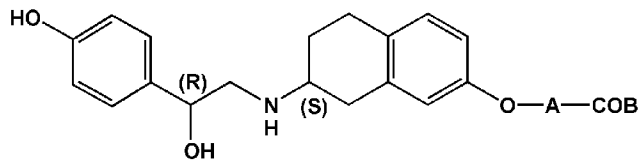
〔化5〕



(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体、〔3-〔(2R)-〔[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ〕プロピル-1H-インドール-7-イルオキシ〕酢酸、〔(S)-8-〔(R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ〕-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルオキシ〕酢酸エチルおよび6-〔2-(R)-〔[2-(R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ〕プロピル〕-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-(R)-カルボン酸ならびにそれらの薬理的に許容される塩から選択される化合物を有効成分として含有する涙液中タンパク量増加用医薬組成物；

[5]有効成分が、一般式

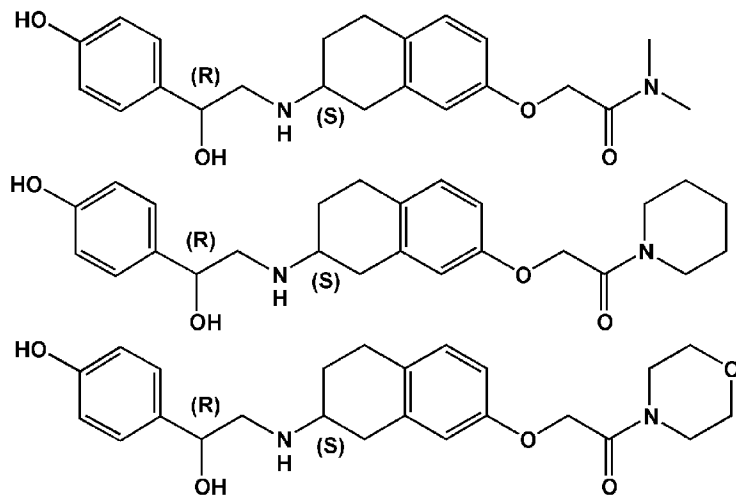
[化6]



(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記[4]記載の医薬組成物；

[6]有効成分が、式

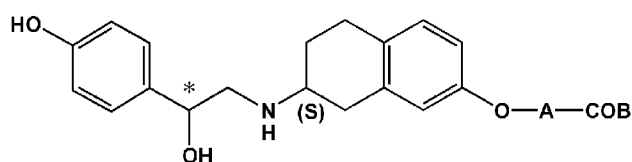
[化7]



のいずれかで表される化合物またはその薬理的に許容される塩である前記[5]記載の医薬組成物；

[7]一般式

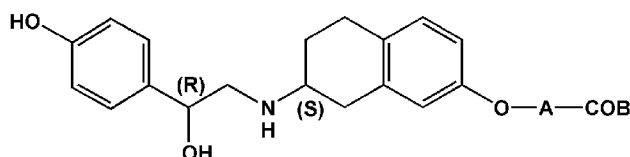
[化8]



(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体、[3-[(2R)-[[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸、[(S)-8-[(R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルオキシ]酢酸エチルおよび6-[2-(R)-[[2-(R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-(R)-カルボン酸ならびにそれらの薬理的に許容される塩から選択される化合物を有効成分として含有する涙液中ムチン分泌促進用医薬組成物；

[8]有効成分が、一般式

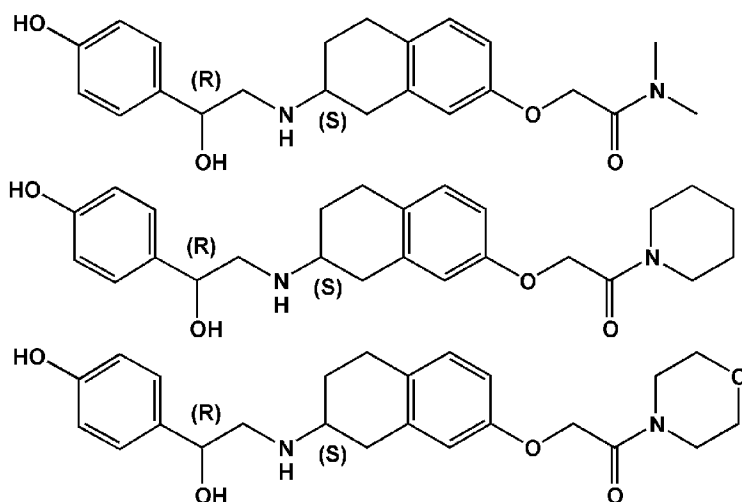
[化9]



(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記[7]記載の医薬組成物；

[9]有効成分が、式

[化10]



のいずれかで表される化合物またはその薬理学的に許容される塩である前記〔8〕記載の医薬組成物；

〔10〕涙液の減少に伴う疾患が、ドライアイ、乾性角結膜障害、角結膜上皮障害、涙液分泌減少症、眼球乾燥症、加齢乾性眼、スチーブンスージョンソン症候群の眼障害、シェーグレン症候群の眼障害、角結膜潰瘍、乏涙症、乾性角結膜炎、眼類天疱瘡、眼瞼縁炎、閉眼不全、知覚神経麻痺、アレルギー性結膜炎、ウィルス性結膜炎後、または白内障手術後、コンタクトレンズ装着時もしくはVDT作業時の乾燥から選択される少なくとも一つの疾患である、前記〔1〕～〔3〕の何れかに記載の医薬組成物；

〔11〕剤形が、経口投与剤である、前記〔1〕～〔10〕の何れかに記載の医薬組成物；

〔12〕剤形が、非経口投与剤である、前記〔1〕～〔10〕の何れかに記載の医薬組成物；

〔13〕非経口投与剤が、点眼剤である、前記〔12〕記載の医薬組成物；

〔14〕前記〔1〕～〔3〕の何れか1項に記載のフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体、〔3-〔(2R)-〔[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ〕プロピル-1H-インドール-7-イルオキシ〕酢酸、[(S)-8-〔(R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ〕-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルオキシ〕酢酸エチルおよび6-〔2-(R)-〔[2-(R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ〕プロピル〕-2,3-ジヒド

ロー1, 4-ベンゾジオキシシン-2-(R)-カルボン酸ならびにそれらの薬理的に許容される塩から選択される化合物を有効量投与することからなる、涙液の減少に伴う疾患の予防または治療方法;

[15]前記[4]～[6]の何れか1項に記載のフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体、[3-[(2R)-[[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸、[(S)-8-[(R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルオキシ]酢酸エチルおよび6-[2-(R)-[[2-(R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-2-(R)-カルボン酸ならびにそれらの薬理的に許容される塩から選択される化合物を有効量投与することからなる、涙液中タンパク量増加方法;

[16]前記[7]～[9]の何れか1項に記載のフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体、[3-[(2R)-[[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸、[(S)-8-[(R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルオキシ]酢酸エチルおよび6-[2-(R)-[[2-(R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-2-(R)-カルボン酸ならびにそれらの薬理的に許容される塩から選択される化合物を有効量投与することからなる、涙液中ムチン分泌促進方法;

[17]涙液の減少に伴う疾患の予防または治療用医薬組成物を製造するための、前記[1]～[3]の何れか1項に記載のフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体、[3-[(2R)-[[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸、[(S)-8-[(R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルオキシ]酢酸エチルおよび6-[2-(R)-[[2-(R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-2, 3-ジヒドロ-1, 4

ーベンゾジオキシシンー2ー(R)ーカルボン酸ならびにそれらの薬理的に許容される塩から選択される化合物の使用；

[18]涙液中タンパク量増加用医薬組成物を製造するための、前記[4]～[6]の何れか1項に記載のフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体、[3ー[(2R)ー[[(2R)ー(3ークロロフェニル)ー2ーヒドロキシエチル]アミノ]プロピルー1Hーインドールー7ーイルオキシ]酢酸、[(S)ー8ー[(R)ー2ー(3ークロロフェニル)ー2ーヒドロキシエチルアミノ]ー6,7,8,9ーテトラヒドロー5Hーベンゾシクロヘプテンー2ーイルオキシ]酢酸エチルおよび6ー[2ー(R)ー[[2ー(R)ー(3ークロロフェニル)ー2ーヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]ー2,3ージヒドロー1,4ーベンゾジオキシシンー2ー(R)ーカルボン酸ならびにそれらの薬理的に許容される塩から選択される化合物の使用；

[19]涙液中ムチン分泌促進用医薬組成物を製造するための、前記[7]～[9]の何れか1項に記載のフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体、[3ー[(2R)ー[[(2R)ー(3ークロロフェニル)ー2ーヒドロキシエチル]アミノ]プロピルー1Hーインドールー7ーイルオキシ]酢酸、[(S)ー8ー[(R)ー2ー(3ークロロフェニル)ー2ーヒドロキシエチルアミノ]ー6,7,8,9ーテトラヒドロー5Hーベンゾシクロヘプテンー2ーイルオキシ]酢酸エチルおよび6ー[2ー(R)ー[[2ー(R)ー(3ークロロフェニル)ー2ーヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]ー2,3ージヒドロー1,4ーベンゾジオキシシンー2ー(R)ーカルボン酸ならびにそれらの薬理的に許容される塩から選択される化合物の使用；等に関するものである。

発明の効果

[0014] 前記一般式(I)で表される化合物、[3ー[(2R)ー[[(2R)ー(3ークロロフェニル)ー2ーヒドロキシエチル]アミノ]プロピルー1Hーインドールー7ーイルオキシ]酢酸、[(S)ー8ー[(R)ー2ー(3ークロロフェニル)ー2ーヒドロキシエチルアミノ]ー6,7,8,9ーテトラヒドロー5Hーベンゾシクロヘプテンー2ーイルオキシ]酢酸エチルおよび6ー[2ー(R)ー[[2ー(R)ー(3ークロロフェニル)ー2ーヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]ー2,3ージヒドロー1,4ーベンゾジオキシシンー2ー(R)ーカルボン酸ならびにそれらの薬理的に許容される塩から選択される化合物(以下、「前記有効成分」ともいう)

は、涙液および涙液中タンパク分泌促進作用を示し、ドライアイ等の涙液の減少に伴う疾患の予防または治療に有用である。また、前記有効成分は、 β_2 AR刺激作用が同程度である選択的 β_2 AR刺激薬の硫酸テルブタリンと比べ、涙液中タンパク量、特にムチン分泌を顕著に増加させるので、涙液中タンパク量増加用、または涙液中ムチン分泌促進用の医薬組成物として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0015] 前記有効成分は、顕著な涙液および涙液中タンパク分泌作用を示す。前記有効成分において、好ましい化合物としては、2-[(2S)-2-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]-N, N-ジメチルアセトアミド(以下、化合物1と称する)、1-[2-[(2S)-2-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]アセチル]ピペリジン、4-[2-[(2S)-2-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]アセチル]モルホリン、およびそれらの薬理学的に許容される塩;AJ-9677、FR-149175ならびにN-5984等が挙げられ、既存の選択的 β_2 AR刺激薬よりも優れた効果を示す。本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、公知の方法(特許文献1参照)やそれに準じた方法に従い製造することができる。また、AJ-9677、FR-149175およびN-5984も、公知の方法やそれに準じた方法に従い製造することができる。

[0016] 前記有効成分の投与量は、個々の化合物の種類により、患者の体重、年齢、性別、疾患の程度に応じて適宜定めればよい。例えば、成人に対する投与量は、経口投与で1~1000mg/日、点眼投与で0.001~1%の範囲とするのが好ましい。

[0017] 前記一般式(I)で表される化合物において、ジ低級アルキルアミノ基とは炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルでジ置換されたアミノ基をいい、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基等が挙げられる。低級アルキレン基とは炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいい、例えば、メチレン基、エチレン基、トリエチレン基等が挙げられる。環内に酸素原子を含んでもよい3~7員環の脂環式アミノ基とは、炭素数2~6の環状アルキルアミノ基をいい、

例えば1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基等が挙げられる。

[0018] 本発明の医薬組成物は、涙液や涙液中タンパクの分泌促進作用を示し、涙液の減少に伴う疾患の予防又は治療に有用である。本発明において、涙液の減少に伴う疾患とは、涙液の質的及び／又は量的異常による眼の乾燥症状とそれに関連した角結膜上皮障害をいい、涙液分泌の減少、涙液の蒸散や排出の亢進のいずれの要因によるものも含み、例えば、ドライアイ、乾性角結膜障害、角結膜上皮障害、涙液分泌減少症、眼球乾燥症、加齢乾性眼、スチーブンスージョンソン症候群の眼障害、シェーグレン症候群の眼障害、角結膜潰瘍、乏涙症、乾性角結膜炎、眼類天疱瘡、眼瞼縁炎、閉眼不全、知覚神経麻痺、アレルギー性結膜炎、ウィルス性結膜炎後、又は白内障手術後、コンタクトレンズ装着時もしくはVDT作業時の乾燥等が挙げられる。ドライアイには、非特許文献1に記載の診断基準等に基づくもののほか、涙液の質的異常もしくは量的異常(減少)またはそれらに伴う角結膜上皮障害等を特徴としてドライアイと診断されるものおよびドライアイの疑いがあるものを含む。

[0019] 前記有効成分は、常法によりその薬理学的に許容される塩とすることができる。そのような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩を挙げることができる。

[0020] 前記有効成分を実際の治療に用いる場合、適当な医薬組成物、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤等の経口投与剤;点眼剤、注射剤、貼付剤、坐剤等の非経口投与剤;等が挙げられ、経口投与剤および点眼剤が好ましい。特に経口投与剤は防腐剤等による粘膜刺激作用に過敏な患者に好ましい。また、これらの医薬組成物は、前記有効成分を、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤等の製剤担体と適宜混合または希釈、溶解し、常法により種々の剤形のものを製造して使用してもよい。

実施例

[0021] 以下に本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

[0022] 実施例1

ウサギにおける涙液、涙液中タンパクおよびムチン測定試験

日本白色雄性ウサギ(約3kg)を一群3匹として使用した。ペントバルビタール(40mg/kg、静脈内投与)麻酔下に化合物1の1/2硫酸塩(0.1%リン酸緩衝溶液pH7.4)、硫酸テルブタリン(0.1%リン酸緩衝溶液pH7.4)またはそれらの溶媒(リン酸緩衝液pH7.4)をそれぞれ両眼に50 μ L投与した。涙液分泌量は、予め重量を測定したろ紙(ワットマンNo. 41、厚さ0.22 μ m、2.5×15mm)を右または左眼の下結膜嚢に2枚挿入し、挿入前後の重量差(挿入後重量－挿入前重量)にて算出した。測定は、点眼投与5分前および投与5分後においてそれぞれ5分間行った。なお、各測定開始5分前に局所麻酔剤0.4%塩酸オキシブプロカイン(参天製薬株式会社)(50 μ L)を点眼し、ろ紙挿入直前に涙液および点眼麻酔剤を拭った。

[0023] 各測定後に回収したろ紙は測定時間毎にチューブに移し、リン酸緩衝液(pH7.4)500 μ Lを加え、ボルテックスミキサーで30秒間混和した。ろ紙を抜き取り、470×gで5分間遠心後、上清中のタンパク濃度をMicro BCA Protein Assay Reagent Kit (pierce社)にて測定した。涙液中タンパク量は、得られたタンパク濃度と涙液分泌量より算出した。涙液分泌量および涙液中タンパク変化量は、溶媒、化合物1の1/2硫酸塩または硫酸テルブタリンのそれぞれ投与前の分泌量に対する投与後の測定時間に算出した分泌量の差とした。なお、その際涙液分泌量1mgを1 μ Lとして算出した。

[0024] また、涙液分泌量測定と同時点にインプレッションサイトロジー法により、直径3mmの円形セルロースアセテートのフィルターを結膜に30秒間押し当て、回収したフィルターをperiodic acid/Schiff(PAS)染色した。フィルターを透徹、封入後、顕微鏡の一定視野内に存在するPAS陽性杯細胞数をカウントした。

[0025] PAS陽性杯細胞数(%)は、溶媒点眼群におけるPAS陽性杯細胞数に対する率(%)を示す。PAS陽性杯細胞数の減少は、結膜からのムチン分泌促進作用を示している。その結果を表1に示した。各値は3例の平均値を示し、化合物1の1/2硫酸塩

は、溶媒および硫酸テルブタリン群と比較して涙液分泌量は約30%増、涙液中タンパク量は約200%増、結膜由来のムチン分泌は約50%増と、顕著に増加させた。

[表1]

薬物名	薬物濃度 (w/v%)	涙液分泌量 (μ L)	涙液中タンパク 変化量(μ g)	PAS 陽性 杯細胞数(%)
溶媒	—	0.17	0.28	100.0
化合物1 1/2硫酸塩	0.1	4.87	2.57	64.8
硫酸テルブタリン	0.1	3.80	1.04	77.3

[0026] 実施例2

ウサギにおける涙液、涙液中タンパクおよびムチン測定試験

実施例1と同様の方法でN-5984を評価し、その結果を表2に示した。N-5984は、溶媒と比較して涙液分泌量、涙液中タンパク量及び結膜由来のムチン分泌を顕著に増加させた。

[表2]

薬物名	薬物濃度 (w/v%)	涙液分泌量 (μ L)	涙液中タンパク 変化量(μ g)	PAS 陽性 杯細胞数(%)
溶媒	—	-0.17	-0.01	100.0
N-5984	0.1	4.42	2.72	57.1

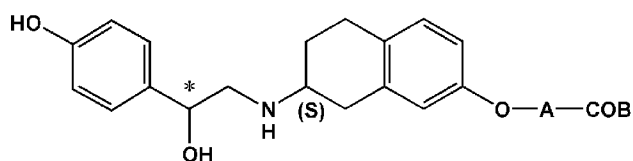
産業上の利用可能性

[0027] 本発明の医薬組成物は、涙液の減少に伴う疾患の予防または治療剤として極めて有用である。

請求の範囲

[1] 一般式

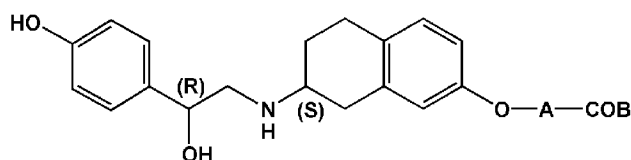
[化1]



(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体、[3-[(2R)-[[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸、[(S)-8-[(R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルオキシ]酢酸エチルおよび6-[2-(R)-[[2-(R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-(R)-カルボン酸ならびにそれらの薬理的に許容される塩から選択される化合物を有効成分として含有する涙液の減少に伴う疾患の予防または治療用医薬組成物。

[2] 有効成分が、一般式

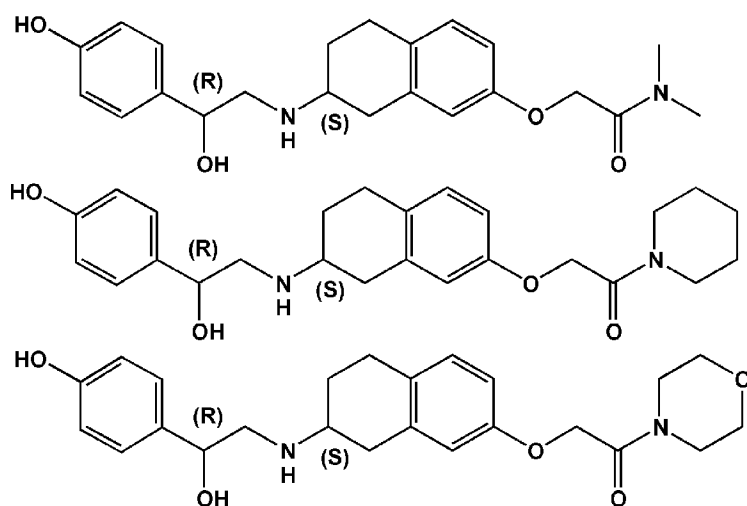
[化2]



(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項1記載の医薬組成物。

[3] 有効成分が、式

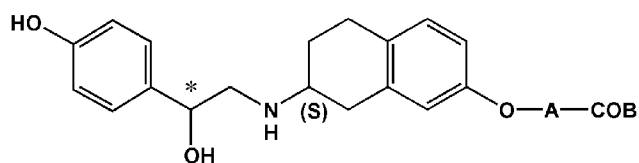
[化3]



のいずれかで表される化合物またはその薬理的に許容される塩である請求項2記載の医薬組成物。

[4] 一般式

[化4]

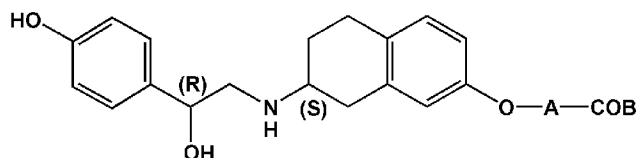


(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体、[3-[(2R)-[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸、[(S)-8-[(R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルオキシ]酢酸エチルおよび6-[2-(R)-[[2-(R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-(R)-カルボン酸ならびに

それらの薬理的に許容される塩から選択される化合物を有効成分として含有する涙液中タンパク量増加用医薬組成物。

[5] 有効成分が、一般式

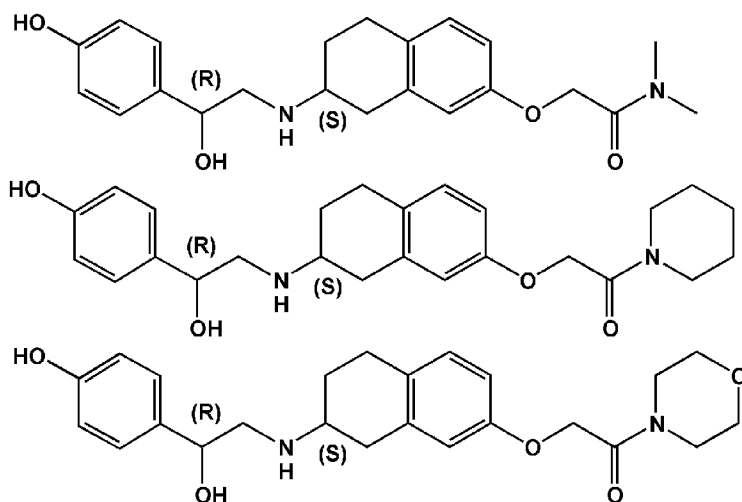
[化5]



(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項4記載の医薬組成物。

[6] 有効成分が、式

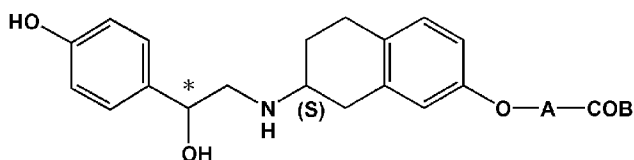
[化6]



のいずれかで表される化合物またはその薬理的に許容される塩である請求項5記載の医薬組成物。

[7] 一般式

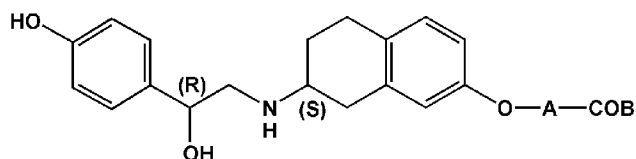
[化7]



(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体、[3-[(2R)-[[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸、[(S)-8-[(R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルオキシ]酢酸エチルおよび6-[2-(R)-[[2-(R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-(R)-カルボン酸ならびにそれらの薬理的に許容される塩から選択される化合物を有効成分として含有する涙液中ムチン分泌促進用医薬組成物。

[8] 有効成分が、一般式

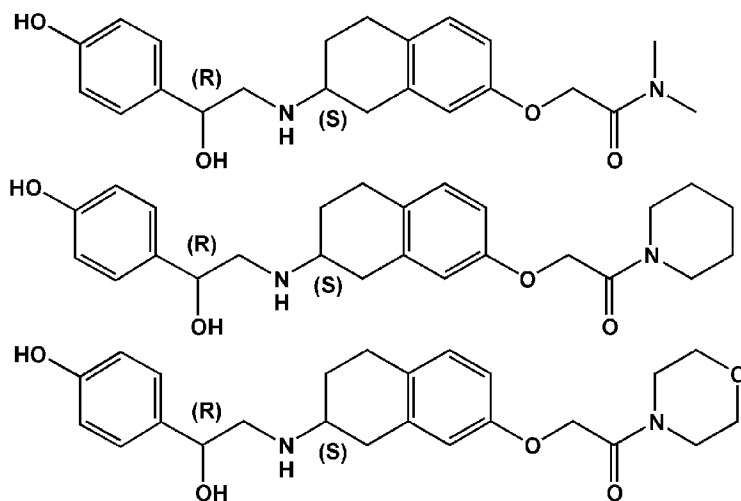
[化8]



(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項7記載の医薬組成物。

[9] 有効成分が、式

[化9]



のいずれかで表される化合物またはその薬理的に許容される塩である請求項8記載の医薬組成物。

- [10] 涙液の減少に伴う疾患が、ドライアイ、乾性角結膜障害、角結膜上皮障害、涙液分泌減少症、眼球乾燥症、加齢乾性眼、スチーブンスージョンソン症候群の眼障害、シェーグレン症候群の眼障害、角結膜潰瘍、乏涙症、乾性角結膜炎、眼類天疱瘡、眼瞼縁炎、閉眼不全、知覚神経麻痺、アレルギー性結膜炎、ウイルス性結膜炎後、または白内障手術後、コンタクトレンズ装着時もしくはVDT作業時の乾燥から選択される少なくとも一つの疾患である、請求項1～3の何れかに記載の医薬組成物。
- [11] 剤形が、経口投与剤である、請求項1～10の何れかに記載の医薬組成物。
- [12] 剤形が、非経口投与剤である、請求項1～10の何れかに記載の医薬組成物。
- [13] 非経口投与剤が、点眼剤である、請求項12記載の医薬組成物。
- [14] 請求項1～3のいずれか1項に記載のフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体、[3-[(2R)-[[(2R)- (3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸、[(S)-8- [(R)-2- (3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルオキシ]酢酸エチルおよび6-[2-(R)-[[2-(R)- (3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシソ-2-(R)-カルボン酸ならびにそれらの薬理的に許容される塩から選択される化合物を有効量投与することからなる、涙液の減少に伴う疾患の予

防または治療方法。

- [15] 請求項4～6のいずれか1項に記載のフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体、[3-[(2R)-[[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸、[(S)-8-[(R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルオキシ]酢酸エチルおよび6-[2-(R)-[[2-(R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシ-2-(R)-カルボン酸ならびにそれらの薬理的に許容される塩から選択される化合物を有効量投与することからなる、涙液中タンパク量増加方法。
- [16] 請求項7～9のいずれか1項に記載のフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体、[3-[(2R)-[[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸、[(S)-8-[(R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルオキシ]酢酸エチルおよび6-[2-(R)-[[2-(R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシ-2-(R)-カルボン酸ならびにそれらの薬理的に許容される塩から選択される化合物を有効量投与することからなる、涙液中ムチン分泌促進方法。
- [17] 涙液の減少に伴う疾患の予防または治療用医薬組成物を製造するための、請求項1～3のいずれか1項に記載のフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体、[3-[(2R)-[[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸、[(S)-8-[(R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルオキシ]酢酸エチルおよび6-[2-(R)-[[2-(R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシ-2-(R)-カルボン酸ならびにそれらの薬理的に許容される塩から選択される化合物の使用。

- [18] 涙液中タンパク量増加用医薬組成物を製造するための、請求項4～6のいずれか1項に記載のフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体、[3-[(2R)-[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸、[(S)-8-[(R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルオキシ]酢酸エチルおよび6-[2-(R)-[[2-(R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-(R)-カルボン酸ならびにそれらの薬理学的に許容される塩から選択される化合物の使用。
- [19] 涙液中ムチン分泌促進用医薬組成物を製造するための、請求項7～9のいずれか1項に記載のフェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体、[3-[(2R)-[(2R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸、[(S)-8-[(R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルオキシ]酢酸エチルおよび6-[2-(R)-[[2-(R)-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-(R)-カルボン酸ならびにそれらの薬理学的に許容される塩から選択される化合物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/052814

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/165(2006.01) i, A61K31/4453(2006.01) i, A61K31/5375(2006.01) i,
A61P25/02(2006.01) i, A61P27/02(2006.01) i, A61P27/04(2006.01) i, A61P27/14
(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)

A61K31/165, A61K31/4453, A61K31/5375, A61P25/02, A61P27/02, A61P27/04,
A61P27/14

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	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97/38970 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 October, 1997 (23.10.97), Full text & US 6046192 A & EP 893432 A1	1-13, 17-19
Y	TERUYUKI Yanagisawa et al., Selectivity and Potency of Agonists for the Three Subtypes of Cloned Human β -Adrenoceptors Expressed in Chinese Hamster Ovary Cells, Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2000, Vol.192, pp.181-193	1, 4, 7, 10-13, 17-19



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
13 March, 2008 (13.03.08)

Date of mailing of the international search report
25 March, 2008 (25.03.08)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/052814

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	YOSHIFUMI Hatakeyama et al., Acute and chronic effects of FR-149175, a β 3-adrenergic receptor agonist, on energy expenditure in Zucker fatty rats, American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2004, Vol.287, pp.R336-R341	1,4,7,10-13, 17-19
Y	HIROSHI Harada et al., Discovery of a Novel and Potent Human and Rat β 3-Adrenergic Receptor Agonist, [3-[(2R)-[[[(2R)-(3-Chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino]propyl]-1H-indol-7-yloxy]acetic Acid, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2005, Vol.53, No.2, pp.184-198	1,4,7,10-13, 17-19
Y	WO 01/41806 A1 (Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.), 14 June, 2001 (14.06.01), Full text & US 2003/8805 A1 & EP 1153614 A1	1-13,17-19
Y P,Y	WO 2007/026630 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 August, 2007 (03.08.07), Full text (Family: none)	1,4,7,10-13, 17-19 2,3,5,6,8,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/052814

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.: 14-16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention in claims 14 to 16 involves methods for treatment of the human body by therapy.
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:

The present application includes the following three groups of inventions.

1: The inventions of claims 1-3, 10 and 17 and parts of the inventions of claims 11-13.

2: The inventions of claims 4-6 and 18 and parts of the inventions of claims 11-13.

3: The inventions of claims 7-9 and 19 and parts of the inventions of claims 11-13.

A common feature among the three groups of inventions resides in "a pharmaceutical composition for the prevention or treatment of a disease
(continued to extra sheet)

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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/JP2008/052814

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

associated with tear reduction, which comprises a compound having a phenylethanolamine skeleton as an active ingredient". However, Table 1 of WO 01/41806 A1 and the like disclose an ophthalmic composition relying on its tear-increasing effect, which comprises, as an active ingredient, fenoterol which has a similar phenylethanolamine skeleton. Therefore, the common feature is already known at the time of filing the present application. Therefore, there is no relationship among the three groups of inventions involving a special technical feature beyond the prior art, and therefore these groups of inventions are not considered to be so linked as to form a single general inventive concept.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/165 (2006.01)i, A61K31/4453 (2006.01)i, A61K31/5375 (2006.01)i, A61P25/02 (2006.01)i, A61P27/02 (2006.01)i, A61P27/04 (2006.01)i, A61P27/14 (2006.01)i

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 (I P C))

Int.Cl. A61K31/165, A61K31/4453, A61K31/5375, A61P25/02, A61P27/02, A61P27/04, A61P27/14

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 8 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 8 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 8 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)

CAplus (STN) REGISTRY (STN) BIOSIS (STN) EMBASE (STN) MEDLINE (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
Y	WO 97/38970 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 1997. 10. 23, 全文 & US 6046192 A & EP 893432 A1	1-13, 17-19
Y	TERUYUKI Yanagisawa et al. , Selectivity and Potency of Agonists for the Three Subtypes of Cloned Human β -Adrenoceptors Expressed in Chinese Hamster Ovary Cells , Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2000, Vol.192, pp.181-193	1, 4, 7, 10-13, 17-19

☒ 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

1 3 . 0 3 . 2 0 0 8

国際調査報告の発送日

2 5 . 0 3 . 2 0 0 8

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
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)

伊藤 幸司

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

4 0 4 1

C (続き) . 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
Y	YOSHIFUMI Hatakeyama et al., Acute and chronic effects of FR-149175, a β 3-adrenergic receptor agonist, on energy expenditure in Zucker fatty rats, American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2004, Vol. 287, pp. R336-R341	1, 4, 7, 10-13, 17-19
Y	HIROSHI Harada et al., Discovery of a Novel and Potent Human and Rat β 3-Adrenergic Receptor Agonist, [3-[(2R)-[[(2R)-(3-Chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino]propyl]-1H-indol-7-yl]oxy]acetic Acid, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2005, Vol. 53, No. 2, pp. 184-198	1, 4, 7, 10-13, 17-19
Y	WO 01/41806 A1 (ロート製薬株式会社) 2001. 06. 14, 全文 & US 2003/8805 A1 & EP 1153614 A1	1-13, 17-19
Y P, Y	WO 2007/026630 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2007. 08. 03, 全文 (ファミリーなし)	1, 4, 7, 10-13, 17-19 2, 3, 5, 6, 8, 9

第Ⅱ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（PCT17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 14-16 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 1 4 - 1 6 に係る発明は、ヒトを治療する方法を包含するものである
2. ☐ 請求の範囲 _____ 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、
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Ⅲ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ろの国際調査機関は認めた。

本願は、以下の3つの発明群を包含するものである。

1；請求の範囲 1 - 3, 1 0, 1 7 に記載される発明および請求の範囲 1 1 - 1 3 に記載される発明の一部

2；請求の範囲 4 - 6, 1 8 に記載される発明および請求の範囲 1 1 - 1 3 に記載される発明の一部

3；請求の範囲 7 - 9, 1 9 に記載される発明および請求の範囲 1 1 - 1 3 に記載される発明の一部

上記3つの発明は、「フェニルエタノールアミン骨格を共通して有している化合物を有効成分とした、涙液の減少に伴う疾患の予防または治療用医薬組成物」という点で共通しているものの、
以下、特別ページに続く

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

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立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あったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

(第 I I I 欄の続き)

例えば WO01/41806A1 の表 1 には、同様のフェニルエタノールアミン骨格を有したフェノテロールを有効成分とする、涙液増加作用に基づく眼科用組成物が記載されていることから、上記の点は本願出願当時において公知である。したがって、当該 3 つの発明群は、先行技術を超える特別な技術的特徴を共有する関係ではなく、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。