

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 18 年 2 月 23 日 (2006.2.23)

【公表番号】特表 2003-504397(P2003-504397A)

【公表日】平成 15 年 2 月 4 日 (2003.2.4)

【出願番号】特願 2001-510445(P2001-510445)

【国際特許分類】

**A 6 1 K 45/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 1/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 1/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/08 (2006.01)**

**A 6 1 P 27/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 9/08

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 12 月 19 日 (2005.12.19)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 プロスタグランジン様化合物を有効成分として含む、外分泌障害の処置のための組成物。

【請求項 2】 ドライアイ、ドライマウス、ドライノーズ、ドライスキン、ドライバジャイナ、および外分泌の低下による慢性膵炎、慢性胃炎および慢性気管支炎からなる群から選択される外分泌障害の処置のためのものである、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】 ドライアイの処置に用いられるものである、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 4】 涙液分泌障害の処置に用いられるものである、請求項 1 記載の組成物

。

【請求項 5】 ドライマウスの処置に用いられるものである、請求項 1 記載の組成物

。

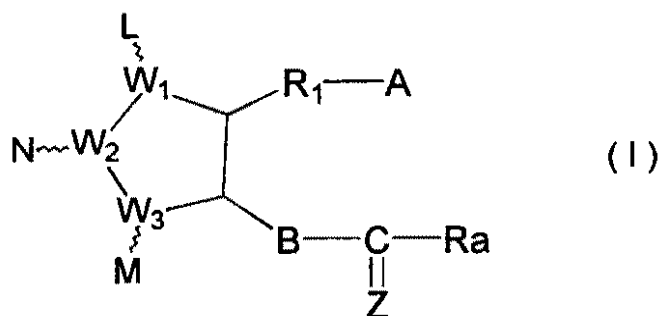
【請求項 6】 唾液分泌障害の処置に用いられるものである、請求項 1 記載の組成物

。

【請求項 7】 プロスタグランジン様化合物が、P G レセプターアゴニストである、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 8】 プロスタグランジン様化合物が、一般式 (I)：

【化 1】



[式中、 $W_1$ 、 $W_2$  および  $W_3$  は、炭素または酸素原子；

$L$ 、 $M$  および  $N$  は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキルまたはオキシ(ただし、 $L$  および  $M$  の基のうちの少なくとも1つは、水素以外の基であり、5員環は少なくとも1つの二重結合を有していてもよい)；

$A$  は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$  またはそれらの官能性誘導体；

$B$  は、単結合、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}-\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2-$  または  $-\text{CH}_2-\text{C}-\text{C}-$ ；

$Z$  は

【化2】



( $R_4$  および  $R_5$  は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ(低級)アルキル、ただし、 $R_4$  および  $R_5$  が同時にヒドロキシおよび低級アルコキシとなることはない)；

$R_1$  は、非置換またはハロゲン、オキシ、ヒドロキシ、低級アルキル、アリールまたは複素環基で置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基；

$R_a$  は、非置換またはハロゲン、オキシ、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基または複素環-オキシ基で置換された、飽和または不飽和の低～中級脂肪族炭化水素残基、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基、複素環-オキシ基]

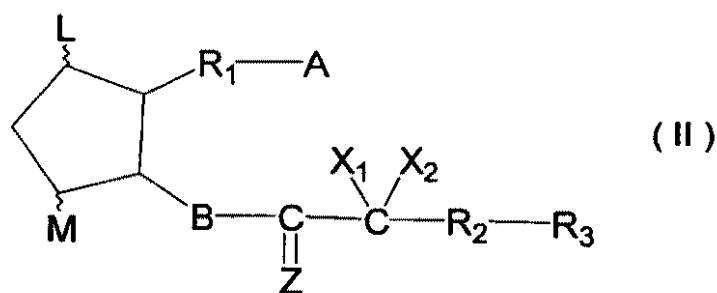
で表される化合物である、請求項1記載の組成物。

【請求項9】  $R_a$  がハロゲンで置換されている、請求項8記載の組成物。

【請求項10】  $Z$  がオキシである、請求項8記載の組成物。

【請求項11】 プロスタグランジン様化合物が、一般式(II)：

【化3】



[式中、L および M は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキルまたはオキソ(ただし、L および M の基のうちの少なくとも 1 つは、水素以外の基であり、5 員環は少なくとも 1 つの二重結合を有していてもよい);

A は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$  またはそれらの官能性誘導体;

B は、単結合、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{C})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{C})-\text{CH}_2-$  または  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C})-$ ;

Z は、

【化 4】



( $R_4$  および  $R_5$  は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ(低級)アルキル、ただし、 $R_4$  および  $R_5$  が同時にヒドロキシおよび低級アルコキシとなることはない);

$X_1$  および  $X_2$  は、水素、低級アルキルまたはハロゲン;

$R_1$  は、非置換またはハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキル、アリールまたは複素環基で置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基;

$R_2$  は、単結合または低級アルキレン; および、

$R_3$  は、低級アルキル、低級アルコキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基または複素環-オキシ基]

で表される化合物である、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 1 2】  $X_1$  および  $X_2$  の少なくとも 1 つがハロゲンである、請求項 1 1 記載の組成物。

【請求項 1 3】 Z がオキソである請求項 1 1 記載の組成物。

【請求項 1 4】 プロスタグランジン様化合物が、1 3, 1 4 - ジヒドロ - プロスタグランジン化合物である、請求項 1 記載の組成物。

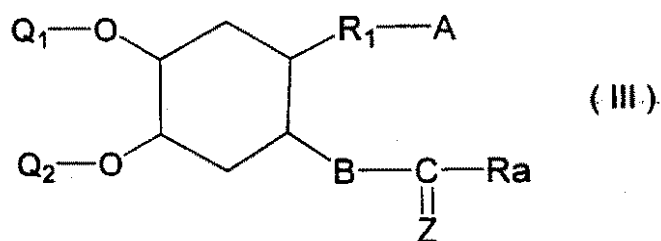
【請求項 1 5】 プロスタグランジン様化合物が、1 6, 1 6 - ジハロゲン - プロスタグランジン化合物である、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 1 6】 プロスタグランジン様化合物が、1 6, 1 6 - ジフルオロ - プロスタグランジン化合物である、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 1 7】 プロスタグランジン様化合物が、1 3, 1 4 - ジヒドロ - 1 5 - ケト - 1 6, 1 6 - ジフルオロプロスタグランジン化合物である、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 1 8】 プロスタグランジン様化合物が、一般式 (III):

【化 5】



[式中、 $Q_1$  および  $Q_2$  は、水素または低級アルキル、または  $Q_1$  および  $Q_2$  は共に結合して  $-(\text{CH}_2)_n-$  を形成し、このとき  $n$  は 1、2 または 0 である、および 6 員環は少なくとも一つの二重結合を有していてもよい;

A は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$  またはそれらの官能性誘

導体；

B は、単結合、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C \equiv C-CH_2-$  または  $-CH_2-C \equiv C-$ ；

Z は、

【化 6】



( $R_4$  および  $R_5$  は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ(低級)アルキル、ただし、 $R_4$  および  $R_5$  が同時にヒドロキシおよび低級アルコキシとなることはない)；

$R_1$  は、非置換またはハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキル、アリールまたは複素環基で置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基；

$R_a$  は、非置換またはハロゲン、オキソ、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基または複素環-オキシ基で置換された、飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基、複素環-オキシ基；および、

6員環は、1またはそれ以上の二重結合を有していてもよく、共役系を形成していてもよい]

で表される化合物である、請求項1記載の組成物。

【請求項19】 局所投与に適した製剤である、請求項1～18いずれかに記載の組成物。

【請求項20】 眼局所投与に適した製剤である、請求項1～18いずれかに記載の組成物。

【請求項21】 点眼剤として調製されている、請求項20記載の組成物。

【請求項22】 口腔内局所投与に適した製剤である、請求項1～18いずれかに記載の組成物。

【請求項23】 舌下剤として調製されている、請求項22記載の組成物。

【請求項24】 プロスタグランジン様化合物が下記：

13, 14-ジヒドロ-15-ケト-16, 16-ジフルオロ-PGE<sub>1</sub>、

15-デヒドロキシ-13, 14-ジヒドロ-14, 15-デヒドロ-16-ケト-17, 17-ジフルオロ-PGE<sub>1</sub>-メチルエステル、

13, 14-ジヒドロ-15-ケト-16, 16-ジフルオロ-20-エチル-PGE<sub>1</sub>、

2-デカルボキシ-2-(2-カルボキシエチル)-13, 14-ジヒドロ-15-ケト-16, 16-ジフルオロ-PGE<sub>1</sub>、

13, 14-ジヒドロ-15-ケト-16, 16-ジフルオロ-PG<sub>2</sub>-メチルエステル、

11-デヒドロキシ-13, 14-ジヒドロ-15-ケト-16, 16-ジフルオロ-PGE<sub>1</sub>、

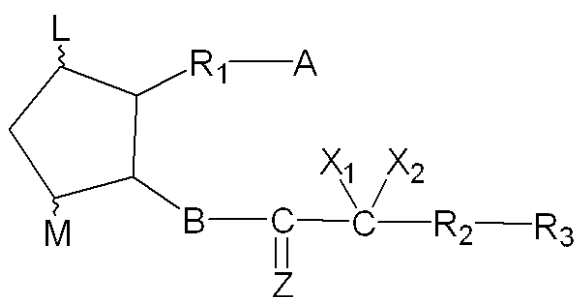
13, 14-ジヒドロ-15-ケト-PGE<sub>1</sub>、

2-デカルボキシ-2-(2-カルボキシエチル)-13, 14-ジヒドロ-15-ケト-16, 16-ジフルオロ-20-エチル-PGE<sub>1</sub>-イソプロピルエステル、および

13, 14-ジヒドロ-15-ケト-16, 16-ジフルオロ-PGE<sub>2</sub>

からなる群より選択される、請求項1～23いずれかに記載の組成物。

【請求項25】 下記一般式(II)：



(II)

[ 式中、L はオキソ、M は水素；

A は - C O O H またはその塩、エーテル、エステルもしくはアミド、；

B は - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - ；

Z は = O ；

X<sub>1</sub> および X<sub>2</sub> はフッ素原子；

R<sub>1</sub> は 2 価の炭素原子数 6 の脂肪族炭化水素基；

R<sub>2</sub> は単結合；および

R<sub>3</sub> は炭素原子数 4 のアルキル基である ]

で示されるプロスタグランジン様化合物。

【請求項 26】 11-デヒドロキシ-13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロ-PGE<sub>1</sub> である、請求項 25 記載の化合物。