(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2006 年6 月22 日 (22.06.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/064825 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/22 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) *A61K 31/4433* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 31/47* (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01) *A61K 31/4709* (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01) *A61K 31/505* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/022913

(22) 国際出願日: 2005 年12 月14 日 (14.12.2005)

(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 2004-361554
2004 年12 月14 日 (14.12.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄３丁目９番１９号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中村 雅胤 (NAKAMURA, Masatsugu) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町８９１６－１６ 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 平井 慎一郎 (HIRAI, Shin-ichiro) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町８９１６－１６ 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 柴垣 圭一 (SHIBAGAKI, Keiichi) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町８９１６－１６ 参天製薬株式会社内 Nara (JP).

(74) 代理人: 日比 紀彦, 外 (HIBI, Norihiko et al.); 〒5420086 大阪府大阪市中央区西心斎橋１丁目１３番１８号 イナバビル３階 キシモト特許事務所内 Osaka (JP).

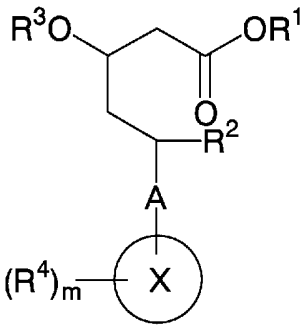
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, 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).

[続葉有]

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR DRY EYE

(54) 発明の名称: ドライアイ治療剤



(1)

(57) Abstract: A novel use of a compound represented by the general formula (1) or a salt thereof. The compound represented by the general formula (1) or salt thereof produces an excellent alleviating effect in a corneal disorder healing effect test using a dry eye model. It is useful as a therapeutic agent for dry eye or diseases accompanying dry eye. Symbol A is lower alkylene or lower alkenylene; ring X is a nonaromatic ring or nitrogenous aromatic heterocycle; R^1 is hydrogen or lower alkyl and R^2 is hydroxy, provided that R^1 may be fused to R^2 to form a lactone ring; R^3 is hydrogen or lower alkyl; R^4 is optionally substituted lower alkyl, cycloalkyl, optionally substituted aryl, hydroxy or an ester thereof, lower alkoxy, carboxy or an amide thereof, or lower alkylamino or an amide thereof; and m is an integer of 0-4, provided that when m is 2 or larger, then the R^4's may be the same or different.

(57) 要約: 本発明は一般式（１）で表される化合物またはその塩の新規用途を見いだすことを課題とする。一般式（１）で表される化合物またはその塩は、ドライアイモデルを用いた角膜障害治癒効力試験において優れた改善効果を発揮し、ドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療剤として有用である。Ａは低級アルキレン基または低級アルケニレン基；環Ｘは、非芳香族環または含窒素芳香族複素環；R^1は水素原子または低級アルキル基；R^2はヒドロキシ基；R^1とR^2は縮合してラクトン環を形成してもよく；R^3は水素原子または低級アルキル基；R^4は置換基を有してもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、ヒドロキシ基若しくはそのエステル、低級アルコキシ基、カルボキシ基若しくはそのアミド、または低級アルキルアミノ基若しくはそのアミド；ｍは０～４の整数、ｍが２以上の場合には各R^4は同一または異なっていてもよい。

WO 2006/064825 A1

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。

明 細 書

ドライアイ治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、スタチン系化合物を有効成分とするドライアイ治療剤に関する。

背景技術

[0002] 角膜は、直径約1cm、厚さ約1mmの透明な無血管の組織であり、また、結膜は、角膜縁より後方の眼球表面と眼瞼の裏面を覆っている粘膜である。角膜や結膜が障害をうけると、視機能に重大な影響を及ぼすことが知られている。ドライアイに伴う角結膜障害は、角膜上皮及び結膜上皮の正常な再構築に悪影響を与え、結果として、角膜実質及び角膜内皮の構造や機能まで害されることがある。近年、細胞生物学の発展に伴い、細胞の分裂・移動・接着・伸展・分化等に関与する因子が解明されており、これらの因子が角結膜障害の修復に重要な役割を担っていることが報告されている(非特許文献1、非特許文献2)。

[0003] 一方、スタチン系化合物は、血中コレステロールの生合成を抑制することが知られ、高脂血症等の治療薬として広く使用されている。特許文献1には、アトルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、シンバスタチンなどのスタチン系化合物が免疫調節剤、免疫阻害剤及び抗炎症剤として有用であることが記載されており、また、特許文献2には、セリバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチンなどのスタチン系化合物が炎症性疾患や循環器系疾患などのTNF－α関連疾患の治療剤として有用であることが記載されている。

[0004] しかしながら、スタチン系化合物について、ドライアイなどの角結膜疾患に対する薬理効果を検討した報告はない。

特許文献1:特表2004－512278号公報

特許文献2:特開2001－294526号公報

非特許文献1:臨眼, 46, 738-743 (1992)

非特許文献2:眼科手術, 5, 719-727 (1992)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] スタチン系化合物について、新たな医薬用途を探索することは興味深い課題である。

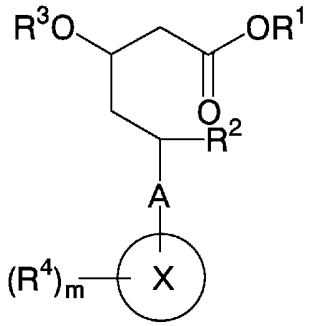
課題を解決するための手段

[0006] 本発明者等は、スタチン系化合物の新たな医薬用途を探索すべく鋭意研究を行ったところ、ラットドライアイモデルを用いた角膜障害治癒効力試験において、(+)－(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)－3, 7－ジメチル－1, 2, 3, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－8－[2－[(2R, 4R)－4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル]－1－ナフチル2, 2－ジメチルブタノエート(シンバスタチン)、(+)－(3R, 5R)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)－1, 2, 6, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－6－ヒドロキシ－2－メチル－8－[(2S)－2－メチルブチリルオキシ]－1－ナフチル]ヘプタン酸(プラバスタチン)、(+)－(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)－3, 7－ジメチル－1, 2, 3, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－8－[2－[(2R, 4R)－4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル]－1－ナフチル(2S)－2－メチルブタノエート(ロバスタチン)、(±)－(3R*, 5S*, 6E)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[3－(4－フルオロフェニル)－1－(1－メチルエチル)－1H－インドール－2－イル]－6－ヘプテン酸(フルバスタチン)、(+)－(3R, 5S, 6E)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[2, 6－ジイソプロピル－4－(4－フルオロフェニル)－5－(メトキシメチル)－3－ピリジル]－6－ヘプテン酸(セリバスタチン)、(－)－(3R, 5R)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[2－(4－フルオロフェニル)－5－(1－メチルエチル)－3－フェニル－4－フェニルアミノカルボニル－1H－ピロール－1－イル]ヘプタン酸(アトルバスタチン)、(+)－(3R, 5S, 6E)－7－[2－シクロプロピル－4－(4－フルオロフェニル)キノリン－3－イル]－3, 5－ジヒドロキシ－6－ヘプテン酸(ピタバスタチン、イタバスタチン)、(+)－(3R, 5S, 6E)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[4－(4－フルオロフェニル)－6－イソプロピル－2－[N－メチル－(N－メチルスルフォニル)アミノ]ピリミジン－5－イル]－6－ヘプテン酸(ロスバスタチン)またはその塩が優れた角膜障害改善効果を発揮することを見出し、本発明に至った。

[0007] すなわち、本発明は、

[1]下記一般式(1)で表される化合物またはその塩を有効成分とするドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療剤、

[化1]



(1)

[0008] (式中、Aは、低級アルキレン基または低級アルケニレン基を示し;

環Xは、非芳香族環または含窒素芳香族複素環を示し;

R^1は、水素原子または低級アルキル基を示し;

R^2は、ヒドロキシ基を示し;

R^1とR^2は、縮合してラクトン環を形成してもよく;

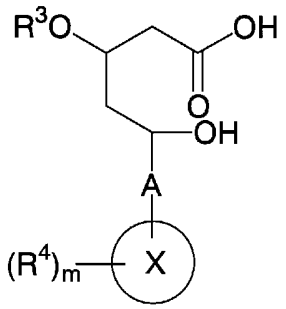
R^3は、水素原子または低級アルキル基を示し;

R^4は、置換基を有してもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、ヒドロキシ基若しくはそのエステル、低級アルコキシ基、カルボキシ基若しくはそのアミド、または低級アルキルアミノ基若しくはそのアミドを示し;

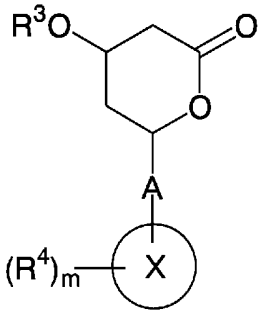
mは、0～4の整数を示し、mが2以上の場合には、各R^4は同一または異なっていてもよい。)

[2]一般式(1)が、

[化2]



(2)



(3)

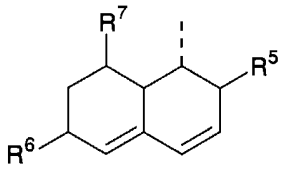
または

[0009] である前[1]記載のドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療剤、

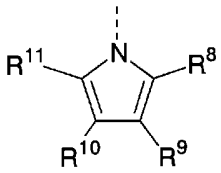
[3]一般式(1)～(3)において、

環Xが、

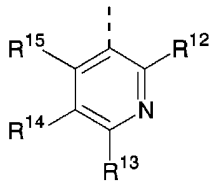
[化3]



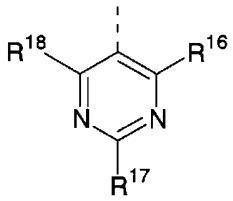
(4)、



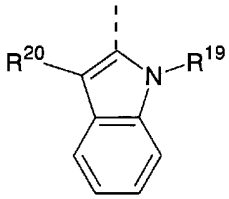
(5)、



(6)、

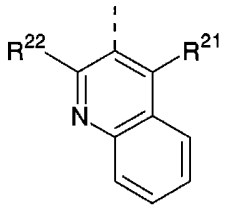


(7)、



(8)

または



(9)

[0010] を示し;

R^5及びR^6は、同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基または低級アルキル基を示し;

R^7は、ヒドロキシ基またはそのエステルを示し;

R^8及びR^{11}は、同一または異なって水素原子、低級アルキル基または置換基を有してもよいアリール基を示し;

R^9及びR^{10}は、同一または異なって、置換基を有してもよいアリール基またはカルボキシ基若しくはそのアミドを示し;

R^{12}は、水素原子または低級アルキル基を示し;

R^{13}は、水素原子または低級アルキル基を示し;

R^{14}は、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し;

R^{15}は、置換基を有してもよいアリール基を示し;

R^{16}及びR^{18}は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基または置換基を有してもよいアリール基を示し;

R^{17}は、低級アルキルアミノ基またはそのアミドを示し;

R^{19}は、水素原子または低級アルキル基を示し;

R^{20}は、置換基を有してもよいアリール基を示し;

R^{21}は、置換基を有してもよいアリール基を示し;

R^{22}は、シクロアルキル基を示す前[1]または[2]記載のドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療剤、

[4]3,7－ジメチル－1,2,3,7,8,8a－ヘキサヒドロ－8－[2－[4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル]－1－ナフチル2,2－ジメチルブタノエート、3,5－ジヒドロキシ－7－[1,2,6,7,8,8a－ヘキサヒドロ－6－ヒドロキシ－2－メチル－8－[2－メチルブチリルオキシ]－1－ナフチル]ヘプタン酸、3,7－ジメチル－1,2,3,7,8,8a－ヘキサヒドロ－8－[2－[4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル]－1－ナフチル－2－メチルブタノエート、3,5－ジヒドロキシ－7－[3－(4－フルオロフェニル)－1－(1－メチルエチル)－1H－インドール－2－イル]－6－ヘプテン酸、3,5－ジヒドロキシ－7－[2,6－ジイソプロピル－4－(4－フルオロフェニル)－5－(メトキシメチル)－3－ピリジル]－6－ヘプテン酸、3,5－ジヒドロキシ－7－[2－(4－フルオロフェニル)－5－(1－メチルエチル)－3－フェニル－4－フェニルアミノカルボニル－1H－ピロール－1－イル]ヘプタン酸、7－[2－シクロプロピル－4－(4－フルオロフェニル)キノリン－3－イル]－3,5－ジヒドロキシ－6－ヘプテン酸、3,5－ジヒドロキシ－7－[4－(4－フルオロフェニル)－6－イソプロピル－2－[N－メチル－(N－メチルスルフォニル)アミノ]ピリミジン－5－イル]－6－ヘプテン酸である前[1]～[3]のいずれか1記載のドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療剤、

[5]一般式(1)で表される化合物が、(+)－(1S,3R,7S,8S,8aR)－3,7－ジメ

チル－1，2，3，7，8，8a－ヘキサヒドロ－8－[2－[(2R，4R)－4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル]－1－ナフチル2，2－ジメチルブタノエート、(＋)－(3R，5R)－3，5－ジヒドロキシ－7－[(1S，2S，6S，8S，8aR)－1，2，6，7，8，8a－ヘキサヒドロ－6－ヒドロキシ－2－メチル－8－[(2S)－2－メチルブチリルオキシ]－1－ナフチル]ヘプタン酸、(＋)－(1S，3R，7S，8S，8aR)－3，7－ジメチル－1，2，3，7，8，8a－ヘキサヒドロ－8－[2－[(2R，4R)－4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル]－1－ナフチル(2S)－2－メチルブタノエート、(±)－(3R*，5S*，6E)－3，5－ジヒドロキシ－7－[3－(4－フルオロフェニル)－1－(1－メチルエチル)－1H－インドール－2－イル]－6－ヘプテン酸、(＋)－(3R，5S，6E)－3，5－ジヒドロキシ－7－[2，6－ジイソプロピル－4－(4－フルオロフェニル)－5－(メトキシメチル)－3－ピリジル]－6－ヘプテン酸、(－)－(3R，5R)－3，5－ジヒドロキシ－7－[2－(4－フルオロフェニル)－5－(1－メチルエチル)－3－フェニル－4－フェニルアミノカルボニル－1H－ピロール－1－イル]ヘプタン酸、(＋)－(3R，5S，6E)－7－[2－シクロプロピル－4－(4－フルオロフェニル)キノリン－3－イル]－3，5－ジヒドロキシ－6－ヘプテン酸、(＋)－(3R，5S，6E)－3，5－ジヒドロキシ－7－[4－(4－フルオロフェニル)－6－イソプロピル－2－[N－メチル－(N－メチルスルフォニル)アミノ]ピリミジン－5－イル]－6－ヘプテン酸である前[1]～[3]のいずれか1記載のドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療剤、

[6]一般式(1)で表される化合物の塩が、(＋)－(3R，5R)－3，5－ジヒドロキシ－7－[(1S，2S，6S，8S，8aR)－1，2，6，7，8，8a－ヘキサヒドロ－6－ヒドロキシ－2－メチル－8－[(2S)－2－メチルブチリルオキシ]－1－ナフチル]ヘプタン酸モノナトリウム塩、(±)－(3R*，5S*，6E)－3，5－ジヒドロキシ－7－[3－(4－フルオロフェニル)－1－(1－メチルエチル)－1H－インドール－2－イル]－6－ヘプテン酸　モノナトリウム塩、(＋)－(3R，5S，6E)－3，5－ジヒドロキシ－7－[2，6－ジイソプロピル－4－(4－フルオロフェニル)－5－(メトキシメチル)－3－ピリジル]－6－ヘプテン酸　モノナトリウム塩、(－)－(3R，5R)－3，5－ジヒドロキシ－7－[2－(4－フルオロフェニル)－5－(1－メチルエチル)－3－フェニル－4－フェニルアミノ

カルボニル－1H－ピロール－1－イル]ヘプタン酸 カルシウム塩(2:1)、(+)－(3R, 5S, 6E)－7－[2－シクロプロピル－4－(4－フルオロフェニル)キノリン－3－イル]－3, 5－ジヒドロキシ－6－ヘプテン酸 カルシウム塩(2:1)、(+)－(3R, 5S, 6E)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[4－(4－フルオロフェニル)－6－イソプロピル－2－[N－メチル－(N－メチルスルフォニル)アミノ]ピリミジン－5－イル]－6－ヘプテン酸 カルシウム塩(2:1)である前[1]～[3]のいずれか1記載のドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療剤、

[7]ドライアイに伴う疾患が、角膜潰瘍、点状表層角膜症、角膜上皮欠損または結膜上皮欠損である前[1]～[6]のいずれか1記載のドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療剤、および

[8]剤型が、点眼剤または眼軟膏剤である前[1]～[7]のいずれか1記載のドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療剤、である。

[0011] 以下に、本明細書中で規定した各基、環、原子について詳しく説明する。

[0012] 「低級アルキレン基」とは、炭素原子数が1～8個の直鎖または分枝のアルキレン基を示す。例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン基等が挙げられる。

[0013] 「低級アルケニレン基」とは、炭素原子数が2～8個の直鎖または分枝のアルケニレン基を示す。例えば、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、メチルメチレン、プロピレン、2－メチルトリメチレン等に二重結合を1個または2個含んだ基が挙げられる。

[0014] 「非芳香族環」とは、炭素原子数6～10個の、環内に1～2個の二重結合を含んでいてもよい単環式または二環式の非芳香族炭化水素環を示す。例えば、シクロヘキサン、デカヒドロナフタレン、シクロヘキセン、シクロヘキサー1, 3－ジエン、シクロヘキサー1, 4－ジエン、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 8a－オクタヒドロナフタレン、1, 2, 3, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロナフタレン環等が挙げられ、好ましくは、1, 2, 3, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロナフタレン環が挙げられる。

[0015] 「含窒素芳香族複素環」とは、1～2個の窒素原子を有する炭素原子数4～9個の単

環式または二環式の芳香族複素環を示す。例えば、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、シノリン、キナゾリン、キノキサリン、インドール、イソインドール、インダゾール、ベンゾイミダゾール環が挙げられ、好ましくは、ピロール、ピリジン、キノリン、インドール環が挙げられる。

[0016] 「低級アルキル基」とは、炭素原子数1～6個の直鎖または分枝のアルキル基を示す。例えば、メチル、エチル、n－プロピル、イソプロピル、n－ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、n－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n－ヘキシル、イソヘキシル基等が挙げられる。

[0017] 「置換基を有してもよい低級アルキル基」の置換基としては、ヒドロキシ基及び低級アルコキシ基から選択される1または2個の基を示す。

[0018] 「シクロアルキル基」とは、炭素原子数3～8個のシクロアルキルを示す。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル基等が挙げられる。

[0019] 「低級アルコキシ基」とは、炭素原子数1～6個の直鎖または分枝のアルコキシを示す。例えば、メトキシ、エトキシ、n－プロポキシ、イソプロポキシ、n－ブトキシ、tert－ブトキシ、n－ペンチルオキシ、n－ヘキシルオキシ基等を示す。

[0020] 「アリール基」とは、炭素原子数6～10個の単環式または二環式の芳香族炭化水素を示す。例えば、フェニル、ナフチル基等が挙げられ、
「置換基を有してもよいアリール基」の置換基としては、ハロゲン原子及びアルキル基から選択される1または2個の基を示す。

[0021] 「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を示す。

[0022] 「ヒドロキシ基のエステル」とは、ヒドロキシ基と脂肪族カルボン酸とからなるエステルを示す。ここで、脂肪族カルボン酸とは、炭素原子数1～7個の直鎖または分枝のモノカルボン酸を示し、具体例として、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、2－メチルブタン酸、2，2－ジメチルブタン酸等が挙げられる。

[0023] 特に、ヒドロキシ基と2－メチルブタン酸とからなるエステル、及び、ヒドロキシ基と2，2－ジメチルブタン酸とからなるエステルが好ましい。

[0024] 「カルボキシ基のアミド」とは、カルボキシ基とアンモニア、1級または2級アミン等とからなるアミドを示す。ここで、アミンは低級アルキルアミンでもアリールアミンでもよく、低級アルキルアミンの具体例として、メチルアミン、エチルアミン、エチルメチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジヘキシルアミン等が挙げられ、また、アリールアミンの具体例として、アニリン、ナフチルアミン等が挙げられる。

[0025] 「低級アルキルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子が前記低級アルキル基で1または2置換されたモノまたはジアルキルアミノ基を示す。

[0026] モノアルキルアミノ基の具体例として、メチルアミノ、エチルアミノ、エチルメチルアミノが挙げられ、ジアルキルアミノ基の具体例として、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジヘキシルアミノ等が挙げられる。

[0027] 「低級アルキルアミノ基のアミド」とは、低級アルキルアミノ基と脂肪族スルホン酸とからなるスルホン酸アミドを示す。ここで、脂肪族スルホン酸とは、炭素原子数1～6個の直鎖または分枝のモノスルホン酸を示す。具体例として、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ヘキサンスルホン酸、2－ブタンスルホン酸等が挙げられる。

[0028] 「ラクトン環」とは、6員環のδ－ラクトン環を示す。

[0029] 本化合物における「塩」とは、医薬として許容される塩であれば、特に制限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、グルコヘプト酸、グルクロン酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、乳酸、馬尿酸、1，2－エタンジスルホン酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、オレイン酸、パモ酸、ポリガラクツロン酸、ステアリン酸、タンニン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸、硫酸ラウリルエステル、硫酸メチル、ナフタレンスルホン酸、スルホサリチル酸等の有機酸との塩、臭化メチル、ヨウ化メチル等との四級アンモニウム塩、臭素イオン、塩素イオン、ヨウ素イオン等のハロゲンイオンとの塩、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、鉄、亜鉛等との金属塩、アンモニアとの塩、トリエチレンジアミン、2－アミノエタノール、2，2－イミノビス(エタノール)、1－デオキシ－1－(メチルアミノ)－2－D－ソルビトール、2－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)－1，3－プロパンジオール、プロカ

イン、N, N－ビス(フェニルメチル)－1, 2－エタンジアミン等の有機アミンとの塩等が挙げられる。

[0030] また、本化合物及びその「塩」が結晶として存在する場合、その結晶の多形も本発明の範囲に含まれる。

[0031] 本化合物に幾何異性体または光学異性体が存在する場合は、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。

[0032] また、本化合物は水和物または溶媒和物の形態をとっていてもよい。

[0033] さらに、本化合物にプロトン互変異性が存在する場合には、それらの互変異性体も本発明に含まれる。

[0034] 本化合物は、例えば特表2004－512278号公報、特開2001－294526号公報、特公平2－46031号公報、特開平1－279866、特開2004－115500などの特許公報に記載された化合物で例示され、これらの化合物の医薬として許容される塩であってもよい。

[0035] 本化合物の好ましい具体例として、例えば、(＋)－(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)－3, 7－ジメチル－1, 2, 3, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－8－[2－[(2R, 4R)－4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル]－1－ナフチル2, 2－ジメチルブタノエート(シンバスタチン)、(＋)－(3R, 5R)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)－1, 2, 6, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－6－ヒドロキシ－2－メチル－8－[(2S)－2－メチルブチリルオキシ]－1－ナフチル]ヘプタン酸(プラバスタチン)、(＋)－(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)－3, 7－ジメチル－1, 2, 3, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－8－[2－[(2R, 4R)－4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル]－1－ナフチル(2S)－2－メチルブタノエート(ロバスタチン)、(±)－(3R*, 5S*, 6E)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[3－(4－フルオロフェニル)－1－(1－メチルエチル)－1H－インドール－2－イル]－6－ヘプテン酸(フルバスタチン)、(＋)－(3R, 5S, 6E)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[2, 6－ジイソプロピル－4－(4－フルオロフェニル)－5－(メトキシメチル)－3－ピリジル]－6－ヘプテン酸(セリバスタチン)、(－)－(3R, 5R)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[2－(4－フルオロフェニル)－5－(1－メチルエチル)－3－フェニル－4－フェニルアミノカル

ボニル－1H－ピロール－1－イル]ヘプタン酸(アトルバスタチン)、(＋)－(3R, 5S, 6E)－7－[2－シクロプロピル－4－(4－フルオロフェニル)キノリン－3－イル]－3, 5－ジヒドロキシ－6－ヘプテン酸(ピタバスタチン、イタバスタチン)、(＋)－(3R, 5S, 6E)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[4－(4－フルオロフェニル)－6－イソプロピル－2－[N－メチル－(N－メチルスルフォニル)アミノ]ピリミジン－5－イル]－6－ヘプテン酸(ロスバスタチン)、メバスタチン、コンパクチンおよびこれらの化合物の医薬として許容される塩が挙げられる。

[0036] また、これらの化合物は、先の特許公報に基づき製造し、用いることができる。また、市販されているものを用いることもできる。

[0037] 本発明において、ドライアイに伴う疾患は、ドライアイに伴う疾患であれば特に制限はなく、例えば角膜潰瘍、点状表層角膜症、角膜上皮欠損、結膜上皮欠損などが挙げられる。

[0038] 本発明によるドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療剤は、経口でも、非経口でも投与することができる。

[0039] 投与剤型としては、点眼剤、眼軟膏剤、注射剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等が挙げられ、特に点眼剤が好ましい。これらは汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば、点眼剤は、塩化ナトリウム、濃グリセリン等の等張化剤、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等の緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン等の防腐剤等を必要に応じて用い、調製することができる。pHは眼科製剤に許容される範囲内にあればよいが、4～8の範囲が好ましい。

[0040] 眼軟膏剤は、白色ワセリン、流動パラフィン等の汎用される基剤を用いて、調製することができる。また、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤は、乳糖、結晶セルロース、デンプン、植物油等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース カルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤、ゼ

ラチン皮膜等の皮膜剤などを必要に応じて加えて、調製することができる。

[0041] 本発明はまた、上記一般式(1)で表される化合物またはその塩の有効量を患者に投与することからなるドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療方法にも関する。

[0042] 有効成分の投与量は症状、年令、剤型等によって適宜選択できるが、点眼剤では0.0001～10%(w/v)、好ましくは0.001～3%(w/v)のものを1日1～数回点眼すればよい。また、経口剤では通常1日当り0.1～5000mg、好ましくは1～1000mgを1回または数回に分けて投与すればよい。

発明の効果

[0043] 後述するように、角膜障害の治癒効力試験を実施したところ、(+)－(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)－3, 7－ジメチル－1, 2, 3, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－8－[2－[(2R, 4R)－4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル]－1－ナフチル2, 2－ジメチルブタノエート、(+)－(3R, 5R)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)－1, 2, 6, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－6－ヒドロキシ－2－メチル－8－[(2S)－2－メチルブチリルオキシ]－1－ナフチル]ヘプタン酸 モノナトリウム塩、(+)－(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)－3, 7－ジメチル－1, 2, 3, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－8－[2－[(2R, 4R)－4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル]－1－ナフチル(2S)－2－メチルブタノエート、(±)－(3R*, 5S*, 6E)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[3－(4－フルオロフェニル)－1－(1－メチルエチル)－1H－インドール－2－イル]－6－ヘプテン酸 モノナトリウム塩、(+)－(3R, 5S, 6E)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[2, 6－ジイソプロピル－4－(4－フルオロフェニル)－5－(メトキシメチル)－3－ピリジル]－6－ヘプテン酸 モノナトリウム塩、(－)－(3R, 5R)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[2－(4－フルオロフェニル)－5－(1－メチルエチル)－3－フェニル－4－フェニルアミノカルボニル－1H－ピロール－1－イル]ヘプタン酸 カルシウム塩(2:1)、(+)－(3R, 5S, 6E)－7－[2－シクロプロピル－4－(4－フルオロフェニル)キノリン－3－イル]－3, 5－ジヒドロキシ－6－ヘプテン酸 カルシウム塩(2:1)、(+)－(3R, 5S, 6E)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[4－(4－フルオロフェニル)－6－イソプロピル－2－[N－メチル－(N－メチルスルフォニル)アミノ]ピリミジン－5－イル]－6－ヘプテン酸 カルシウム塩(2:

1)などのスタチン系化合物は、ドライアイモデルにおいて優れた改善効果を発揮するので、ドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0044] 以下に、薬理試験の結果および製剤例を示すが、これらは本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[0045] [薬理試験]

角膜障害の治癒効力試験

雄性SDラットを用い、Fujiharaらの方法(Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 42(1):96－100(2001))に準じ、ドライアイモデルを作製した。ドライアイモデル作製後、村上らの方法(あたらしい眼科 21(1):87-90(2004))に準じて角膜障害をスコア判定し、各スタチン系化合物点眼後の角膜障害の改善率を求めた。スタチン系化合物として、(＋)－(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)－3, 7－ジメチル－1, 2, 3, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－8－[2－[(2R, 4R)－4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル]－1－ナフチル2, 2－ジメチルブタノエート(以下「化合物A」とする)、(＋)－(3R, 5R)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)－1, 2, 6, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－6－ヒドロキシ－2－メチル－8－[(2S)－2－メチルブチリルオキシ]－1－ナフチル]ヘプタン酸 モノナトリウム塩(以下「化合物B」とする)、(＋)－(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)－3, 7－ジメチル－1, 2, 3, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－8－[2－[(2R, 4R)－4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル]－1－ナフチル(2S)－2－メチルブタノエート(以下「化合物C」とする)、(±)－(3R*, 5S*, 6E)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[3－(4－フルオロフェニル)－1－(1－メチルエチル)－1H－インドール－2－イル]－6－ヘプテン酸 モノナトリウム塩(以下「化合物D」とする)、(＋)－(3R, 5S, 6E)－3, 5－ジヒドロキシ－7―[2, 6－ジイソプロピル－4－(4－フルオロフェニル)－5－(メトキシメチル)－3－ピリジル]－6－ヘプテン酸 モノナトリウム塩(以下「化合物E」とする)、(－)－(3R, 5R)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[2－(4－フルオロフェニル)－5－(1－メチルエチル)－3－フェニル－4－フェニルアミノカルボニル－1H－ピロール－1－イル]ヘプタン酸 カルシウム塩(2:1)(以下「化合物F」とする)、(＋)－(3R, 5S, 6E)－7

－[2－シクロプロピル－4－(4－フルオロフェニル)キノリン－3－イル]－3, 5－ジヒドロキシ－6－ヘプテン酸　カルシウム塩(2:1)(以下「化合物G」とする)、(＋)－(3R, 5S, 6E)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[4－(4－フルオロフェニル)－6－イソプロピル－2－[N－メチル－(N－メチルスルフォニル)アミノ]ピリミジン－5－イル]－6－ヘプテン酸　カルシウム塩(2:1)(以下「化合物H」とする)を用いた。

[0046] (実験方法)

雄性SDラットを用い、ネンブタールを投与して全身麻酔を施した。ついで眼窩外涙腺を摘出し、2ヶ月かけて角膜障害を誘発させた。

[0047] つぎに、被験化合物(化合物A～H)を以下のように点眼(点眼量:5μL/回)した。

[0048] 化合物A点眼群:

化合物A(0. 02%)の生理的リン酸緩衝液(PBS溶液)を両眼に1日6回、14日間点眼した(一群4匹8眼)。

[0049] 化合物B点眼群:

化合物B(0. 002%)のPBS溶液を両眼に1日6回、14日間点眼した(一群4匹8眼)。

[0050] 化合物C点眼群:

化合物C(0. 02%)のPBS溶液を両眼に1日6回、14日間点眼した(一群4匹8眼)。

[0051] 化合物D点眼群:

化合物D(0. 02%)のPBS溶液を両眼に1日6回、14日間点眼した(一群4匹8眼)。

[0052] 化合物E点眼群:

化合物E(0. 02%)のPBS溶液を両眼に1日6回、14日間点眼した(一群4匹8眼)。

[0053] 化合物F点眼群:

化合物F(0. 02%)のPBS溶液を両眼に1日6回、14日間点眼した(一群4匹8眼)。

[0054] 化合物G点眼群:

化合物G（0．002％）のPBS溶液を両眼に1日6回、14日間点眼した（一群4匹8眼）。

[0055] 化合物H点眼群：

化合物H（0．02％）のPBS溶液を両眼に1日6回、14日間点眼した（一群4匹8眼）。

[0056] コントロール群では、PBS溶液を両眼に1日6回、14日間点眼した（一群4匹8眼）。

[0057] 点眼開始14日後、角膜の障害部分をフルオレセインにて染色した。角膜の上部、中間部および下部のそれぞれについて、フルオレセインによる染色の程度を下記の基準に従ってスコア判定し、上記各部におけるスコアの合計の平均値から角膜障害の改善率を算出した。

[0058] さらに、正常眼についても上記各部におけるスコアの合計の平均値を求めた。（判定基準）

0：染色されていない。

[0059] 1：染色が疎であり、各点状の染色部分は離れている。

[0060] 2：染色が中程度であり、点状の染色部分の一部が隣接している。

[0061] 3：染色が密であり、各点状の染色部分は隣接している

（結果）

下記計算式により、コントロール群（PBS溶液）のスコア合計の平均値を基準（改善率：0％）にして、化合物A点眼群および化合物B点眼群の改善率、化合物C点眼群から化合物F点眼群の改善率、および、化合物G点眼群および化合物H点眼群の改善率をそれぞれ算出した。これらを表1～3に示す。なお、スコアの平均値は各8眼の平均である。

[0062] 改善率（％）＝｛（コントロール）－（本化合物）｝/障害度×100

障害度＝（コントロール）－（正常眼）

[表1]

群構成	スコア平均値	改善率（%）
正常眼	２．７	
コントロール群	５．４	
化合物Ａ（０．０２%）点眼群	４．９	１８．５
化合物Ｂ（０．００２%）点眼群	４．１	４８．１

[表2]

群構成	スコア平均値	改善率（%）
正常眼	３．１	
コントロール群	４．９	
化合物Ｃ（０．０２%）点眼群	３．８	６１．１
化合物Ｄ（０．０２%）点眼群	３．５	７７．８
化合物Ｅ（０．０２%）点眼群	３．９	５５．６
化合物Ｆ（０．０２%）点眼群	３．８	６１．１

[表3]

群構成	スコア平均値	改善率（%）
正常眼	２．３	
コントロール群	５．１	
化合物Ｇ（０．００２%）点眼群	３．９	４２．９
化合物Ｈ（０．０２%）点眼群	３．３	６４．３

[0063] （考察）

上記のラットを用いた薬理試験の結果から明らかなように、化合物A～Hは、いずれも角膜障害を顕著に改善した。

[0064] [製剤例]

以下に化合物A～Hを用いた代表的な製剤例を示す。

[0065] 処方例1(点眼剤)

100ml中

化合物A	100mg
塩化ナトリウム	900mg
滅菌精製水	適量

化合物Aの添加量を変えることにより、濃度が0.003%(w/v)、0.01%(w/v)、0.03%(w/v)、0.05%(w/v)、0.3%(w/v)、1%(w/v)、3%(w/v)の点眼剤を調製できる。

[0066] 処方例2(点眼剤)

100ml中

化合物B	10mg
塩化ナトリウム	800mg
リン酸水素二ナトリウム	100mg
リン酸二水素ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

化合物Bの添加量を変えることにより、濃度が0.001%(w/v)、0.03%(w/v)、0.1%(w/v)、0.3%(w/v)、1.0%(w/v)、3.0%(w/v)の点眼剤を調製できる。

[0067] 処方例3(点眼剤)

100ml中

化合物C	100mg
塩化ナトリウム	900mg
滅菌精製水	適量

化合物Cの添加量を変えることにより、濃度が0.003%(w/v)、0.01%(w/v)、0.03%(w/v)、0.05%(w/v)、0.3%(w/v)、1%(w/v)、3%(w/v)の点眼剤を調製できる。また、化合物Cの代わりに、化合物D～Hを用いることにより、各点眼剤を調製できる。

[0068] 処方例4(眼軟膏剤)

100g中

化合物B	0．3g
流動パラフィン	10．0g
白色ワセリン	適量

化合物Bの添加量を変えることにより、濃度が1％（w／w）、3％（w／w）の眼軟膏剤を調製できる。

[0069] 処方例5（眼軟膏剤）

100g中

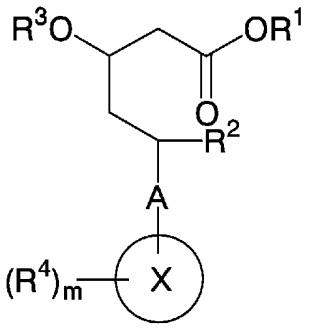
化合物E	0．3g
流動パラフィン	10．0g
白色ワセリン	適量

化合物Eの添加量を変えることにより、濃度が1％（w／w）、3％（w／w）の眼軟膏剤を調製できる。また、化合物Eの代わりに、化合物C、化合物D、化合物F～Hを用いることにより、各眼軟膏剤を調製できる。

請求の範囲

[1] 下記一般式(1)で表される化合物またはその塩を有効成分として含有するドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療剤。

[化1]



(1)

(式中、Aは、低級アルキレン基または低級アルケニレン基を示し;

環Xは、非芳香族環または含窒素芳香族複素環を示し;

R^1は、水素原子または低級アルキル基を示し;

R^2は、ヒドロキシ基を示し;

R^1とR^2は、縮合してラクトン環を形成してもよく;

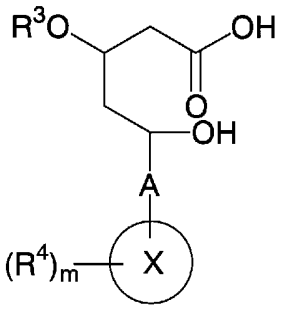
R^3は、水素原子または低級アルキル基を示し;

R^4は、置換基を有してもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、ヒドロキシ基若しくはそのエステル、低級アルコキシ基、カルボキシ基若しくはそのアミド、または低級アルキルアミノ基若しくはそのアミドを示し;

mは、0～4の整数を示し、mが2以上の場合には、各R^4は同一または異なっていてもよい。)

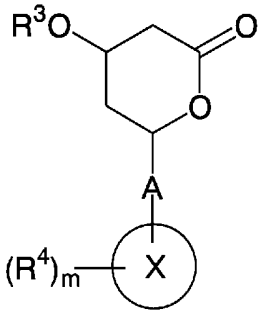
[2] 一般式(1)が、

[化2]



(2)

または



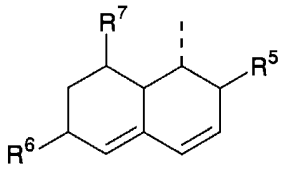
(3)

である請求項1記載のドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療剤。

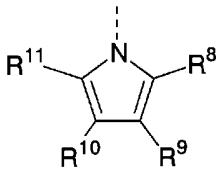
[3] 一般式(1)～(3)において、

環Xが、

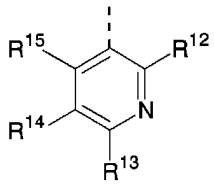
[化3]



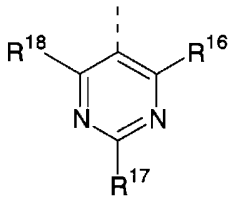
(4)、



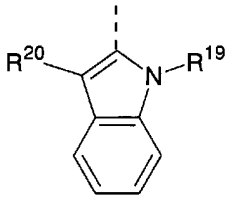
(5)、



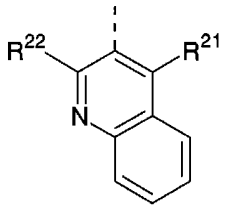
(6)、



(7)、



(8)または



(9)

を示し;

R^5及びR^6は、同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基または低級アルキル基を示し;

R^7は、ヒドロキシ基またはそのエステルを示し;

R^8及びR^{11}は、同一または異なって水素原子、低級アルキル基または置換基を有してもよいアリール基を示し;

R^9及びR^{10}は、同一または異なって、置換基を有してもよいアリール基またはカルボキシ基若しくはそのアミドを示し;

R^{12}は、水素原子または低級アルキル基を示し;

R^{13}は、水素原子または低級アルキル基を示し;

R^{14}は、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し;

R^{15}は、置換基を有してもよいアリール基を示し;

R^{16}及びR^{18}は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基または置換基を有してもよいアリール基を示し;

R^{17}は、低級アルキルアミノ基またはそのアミドを示し;

R^{19}は、水素原子または低級アルキル基を示し;

R^{20}は、置換基を有してもよいアリール基を示し;

R^{21}は、置換基を有してもよいアリール基を示し;

R^{22}は、シクロアルキル基を示す請求項1または請求項2記載のドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療剤。

[4] 一般式(1)で表される化合物が、3, 7－ジメチル－1, 2, 3, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－8－[2－[4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル]－1－ナフチル2, 2－ジメチルブタノエート、3, 5－ジヒドロキシ－7－[1, 2, 6, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－6－ヒドロキシ－2－メチル－8－[2－メチルブチリルオキシ]－1－ナフチル]ヘプタン酸、3, 7－ジメチル－1, 2, 3, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－8－[2－[4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル]－1－ナフチル－2－メチルブタノエート、3, 5－ジヒドロキシ－7－[3－(4－フルオロフェニル)－1－(1－メチルエチル)－1H－インドール－2－イル]－6－ヘプテン酸、3, 5－ジヒドロキシ－7－[2, 6－ジイソプロピル－4－(4－フルオロフェニル)－5－(メトキシメチル)－3－ピリジル]－6－ヘプテン酸、3, 5－ジヒドロキシ－7－[2－(4－フルオロフェニル)－5－(1－メチルエチル)－3－フェニル－4－フェニルアミノカルボニル－1H－ピロール－1－イル]ヘプタン酸、7－[2－シクロプロピル－4－(4－フルオロフェニル)キノリン－3－イル]－3, 5－ジヒドロキシ－6－ヘプテン酸、3, 5－ジヒドロキシ－7－[4－(4－フルオロフェニル)－6－イソプロピル－2－[N－メチル－(N－メチルスルフォニル)アミノ]ピリミジン－5－イル]－6－ヘプテン酸である請求項1～3のいずれか1記載のドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療剤。

[5] 一般式(1)で表される化合物が、(＋)－(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)－3, 7－ジメチル

－1，2，3，7，8，8a－ヘキサヒドロ－8－[2－[(2R，4R)－4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル]－1－ナフチル2，2－ジメチルブタノエート、(＋)－(3R，5R)－3，5－ジヒドロキシ－7－[(1S，2S，6S，8S，8aR)－1，2，6，7，8，8a－ヘキサヒドロ－6－ヒドロキシ－2－メチル－8－[(2S)－2－メチルブチリルオキシ]－1－ナフチル]ヘプタン酸、(＋)－(1S，3R，7S，8S，8aR)－3，7－ジメチル－1，2，3，7，8，8a－ヘキサヒドロ－8－[2－[(2R，4R)－4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル]－1－ナフチル(2S)－2－メチルブタノエート、(±)－(3R*，5S*，6E)－3，5－ジヒドロキシ－7－[3－(4－フルオロフェニル)－1－(1－メチルエチル)－1H－インドール－2－イル]－6－ヘプテン酸、(＋)－(3R，5S，6E)－3，5－ジヒドロキシ－7－[2，6－ジイソプロピル－4－(4－フルオロフェニル)－5－(メトキシメチル)－3－ピリジル]－6－ヘプテン酸、(－)－(3R，5R)－3，5－ジヒドロキシ－7－[2－(4－フルオロフェニル)－5－(1－メチルエチル)－3－フェニル－4－フェニルアミノカルボニル－1H－ピロール－1－イル]ヘプタン酸、(＋)－(3R，5S，6E)－7－[2－シクロプロピル－4－(4－フルオロフェニル)キノリン－3－イル]－3，5－ジヒドロキシ－6－ヘプテン酸、(＋)－(3R，5S，6E)－3，5－ジヒドロキシ－7－[4－(4－フルオロフェニル)－6－イソプロピル－2－[N－メチル－(N－メチルスルフォニル)アミノ]ピリミジン－5－イル]－6－ヘプテン酸である請求項1～3のいずれか1記載のドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療剤。

[6] 一般式(1)で表される化合物の塩が、(＋)－(3R，5R)－3，5－ジヒドロキシ－7－[(1S，2S，6S，8S，8aR)－1，2，6，7，8，8a－ヘキサヒドロ－6－ヒドロキシ－2－メチル－8－[(2S)－2－メチルブチリルオキシ]－1－ナフチル]ヘプタン酸　モノナトリウム塩、(±)－(3R*，5S*，6E)－3，5－ジヒドロキシ－7－[3－(4－フルオロフェニル)－1－(1－メチルエチル)－1H－インドール－2－イル]－6－ヘプテン酸モノナトリウム塩、(＋)－(3R，5S，6E)－3，5－ジヒドロキシ－7－[2，6－ジイソプロピル－4－(4－フルオロフェニル)－5－(メトキシメチル)－3－ピリジル]－6－ヘプテン酸　モノナトリウム塩、(－)－(3R，5R)－3，5－ジヒドロキシ－7－[2－(4－フルオロフェニル)－5－(1－メチルエチル)－3－フェニル－4－フェニルアミノカル

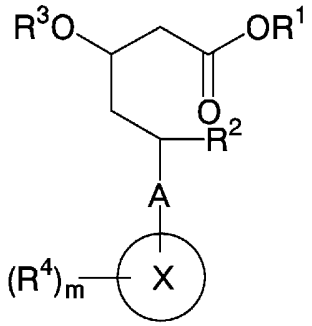
ボニル－1H－ピロール－1－イル]ヘプタン酸 カルシウム塩(2:1)、(+)－(3R, 5S, 6E)－7－[2－シクロプロピル－4－(4－フルオロフェニル)キノリン－3－イル]－3, 5－ジヒドロキシ－6－ヘプテン酸 カルシウム塩(2:1)、(+)－(3R, 5S, 6E)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[4－(4－フルオロフェニル)－6－イソプロピル－2－[N－メチル－(N－メチルスルフォニル)アミノ]ピリミジン－5－イル]－6－ヘプテン酸カルシウム塩(2:1)である請求項1～3のいずれか1記載のドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療剤。

[7] ドライアイに伴う疾患が、角膜潰瘍、点状表層角膜症、角膜上皮欠損または結膜上皮欠損である請求項1～6のいずれか1記載のドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療剤。

[8] 剤型が、点眼剤または眼軟膏剤である請求項1～7のいずれか1記載のドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療剤。

[9] 下記一般式(1)で表される化合物またはその塩の有効量を患者に投与することからなるドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療方法。

[化4]



(1)

(式中、Aは、低級アルキレン基または低級アルケニレン基を示し;

環Xは、非芳香族環または含窒素芳香族複素環を示し;

R^1は、水素原子または低級アルキル基を示し;

R^2は、ヒドロキシ基を示し;

R^1とR^2は、縮合してラクトン環を形成してもよく;

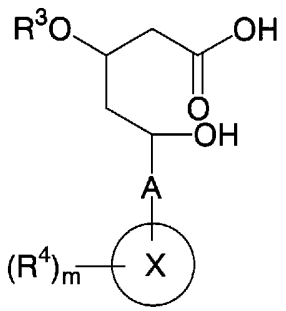
R^3は、水素原子または低級アルキル基を示し;

R^4は、置換基を有してもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、ヒドロキシ基若しくはそのエステル、低級アルコキシ基、カルボキシ基若しくはそのアミド、または低級アルキルアミノ基若しくはそのアミドを示し;

mは、0～4の整数を示し、mが2以上の場合には、各R^4は同一または異なっていてもよい。)

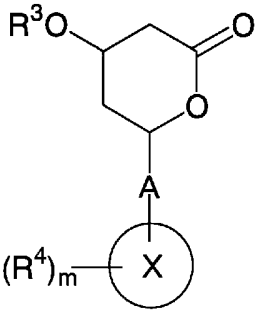
[10] 一般式(1)が、

[化5]



(2)

または



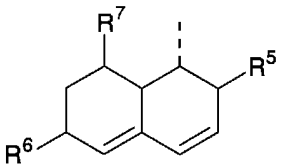
(3)

である請求項9記載のドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療方法。

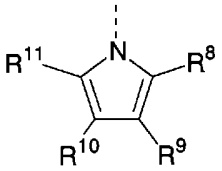
[11] 一般式(1)～(3)において、

環Xが、

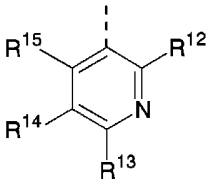
[化6]



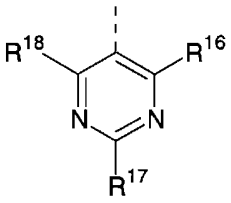
(4)、



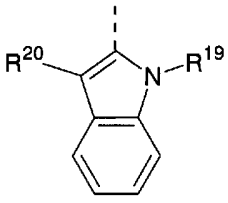
(5)、



(6)、

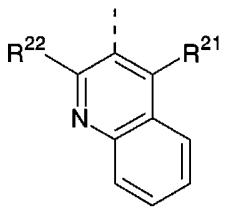


(7)、



(8)

または



(9)

を示し;

R^5及びR^6は、同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基また

は低級アルキル基を示し;

R^7は、ヒドロキシ基またはそのエステルを示し;

R^8及びR^{11}は、同一または異なって水素原子、低級アルキル基または置換基を有してもよいアリール基を示し;

R^9及びR^{10}は、同一または異なって、置換基を有してもよいアリール基またはカルボキシ基若しくはそのアミドを示し;

R^{12}は、水素原子または低級アルキル基を示し;

R^{13}は、水素原子または低級アルキル基を示し;

R^{14}は、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し;

R^{15}は、置換基を有してもよいアリール基を示し;

R^{16}及びR^{18}は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基または置換基を有してもよいアリール基を示し;

R^{17}は、低級アルキルアミノ基またはそのアミドを示し;

R^{19}は、水素原子または低級アルキル基を示し;

R^{20}は、置換基を有してもよいアリール基を示し;

R^{21}は、置換基を有してもよいアリール基を示し;

R^{22}は、シクロアルキル基を示す請求項9または請求項10記載のドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療方法。

[12] 一般式(1)で表される化合物が、3, 7－ジメチル－1, 2, 3, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－8－[2－[4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル]－1－ナフチル2, 2－ジメチルブタノエート、3, 5－ジヒドロキシ－7－[1, 2, 6, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－6－ヒドロキシ－2－メチル－8－[2－メチルブチリルオキシ]－1－ナフチル]ヘプタン酸、3, 7－ジメチル－1, 2, 3, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－8－[2－[4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル]－1－ナフチル－2－メチルブタノエート、3, 5－ジヒドロキシ－7－[3－(4－フルオロフェニル)－1－(1－メチルエチル)－1H－インドール－2－イル]－6－ヘプテン酸、3, 5－ジヒドロキシ－7－[2, 6－ジイソプロピル－4－(4－フルオロフェニル)－5－(メトキシメチル)－3－ピリジル]－6－ヘプテン酸、3, 5－ジヒドロキシ－7－[2－(4

－フルオロフェニル）－5－（1－メチルエチル）－3－フェニル－4－フェニルアミノカルボニル－1H－ピロール－1－イル］ヘプタン酸、7－［2－シクロプロピル－4－（4－フルオロフェニル）キノリン－3－イル］－3，5－ジヒドロキシ－6－ヘプテン酸、3，5－ジヒドロキシ－7－［4－（4－フルオロフェニル）－6－イソプロピル－2－［N－メチル－（N－メチルスルフォニル）アミノ］ピリミジン－5－イル］－6－ヘプテン酸である請求項1記載のドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療方法。

[13] 一般式（1）で表される化合物が、（＋）－（1S，3R，7S，8S，8aR）－3，7－ジメチル－1，2，3，7，8，8a－ヘキサヒドロ－8－［2－［（2R，4R）－4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル］エチル］－1－ナフチル2，2－ジメチルブタノエート、（＋）－（3R，5R）－3，5－ジヒドロキシ－7－［（1S，2S，6S，8S，8aR）－1，2，6，7，8，8a－ヘキサヒドロ－6－ヒドロキシ－2－メチル－8－［（2S）－2－メチルブチリルオキシ］－1－ナフチル］ヘプタン酸、（＋）－（1S，3R，7S，8S，8aR）－3，7－ジメチル－1，2，3，7，8，8a－ヘキサヒドロ－8－［2－［（2R，4R）－4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル］エチル］－1－ナフチル（2S）－2－メチルブタノエート、（±）－（3R*，5S*，6E）－3，5－ジヒドロキシ－7－［3－（4－フルオロフェニル）－1－（1－メチルエチル）－1H－インドール－2－イル］－6－ヘプテン酸、（＋）－（3R，5S，6E）－3，5－ジヒドロキシ－7－［2，6－ジイソプロピル－4－（4－フルオロフェニル）－5－（メトキシメチル）－3－ピリジル］－6－ヘプテン酸、（－）－（3R，5R）－3，5－ジヒドロキシ－7－［2－（4－フルオロフェニル）－5－（1－メチルエチル）－3－フェニル－4－フェニルアミノカルボニル－1H－ピロール－1－イル］ヘプタン酸、（＋）－（3R，5S，6E）－7－［2－シクロプロピル－4－（4－フルオロフェニル）キノリン－3－イル］－3，5－ジヒドロキシ－6－ヘプテン酸、（＋）－（3R，5S，6E）－3，5－ジヒドロキシ－7－［4－（4－フルオロフェニル）－6－イソプロピル－2－［N－メチル－（N－メチルスルフォニル）アミノ］ピリミジン－5－イル］－6－ヘプテン酸である請求項1記載のドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療方法。

[14] 一般式（1）で表される化合物の塩が、（＋）－（3R，5R）－3，5－ジヒドロキシ－7－［（1S，2S，6S，8S，8aR）－1，2，6，7，8，8a－ヘキサヒドロ－6－ヒドロキシ－2－

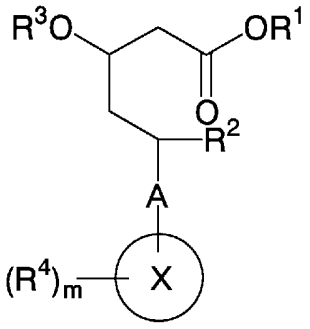
メチル－8－[(2S)－2－メチルブチリルオキシ]－1－ナフチル]ヘプタン酸　モノナトリウム塩、(±)－(3R*, 5S*, 6E)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[3－(4－フルオロフェニル)－1－(1－メチルエチル)－1H－インドール－2－イル]－6－ヘプテン酸モノナトリウム塩、(＋)－(3R, 5S, 6E)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[2, 6－ジイソプロピル－4－(4－フルオロフェニル)－5－(メトキシメチル)－3－ピリジル]－6－ヘプテン酸　モノナトリウム塩、(－)－(3R, 5R)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[2－(4－フルオロフェニル)－5－(1－メチルエチル)－3－フェニル－4－フェニルアミノカルボニル－1H－ピロール－1－イル]ヘプタン酸　カルシウム塩(2:1)、(＋)－(3R, 5S, 6E)－7－[2－シクロプロピル－4－(4－フルオロフェニル)キノリン－3－イル]－3, 5－ジヒドロキシ－6－ヘプテン酸　カルシウム塩(2:1)、(＋)－(3R, 5S, 6E)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[4－(4－フルオロフェニル)－6－イソプロピル－2－[N－メチル－(N－メチルスルフォニル)アミノ]ピリミジン－5－イル]－6－ヘプテン酸カルシウム塩(2:1)である請求項1記載のドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療方法。

[15] ドライアイに伴う疾患が、角膜潰瘍、点状表層角膜症、角膜上皮欠損または結膜上皮欠損である請求項1記載のドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療方法。

[16] 一般式(1)で表される化合物またはその塩が、点眼剤または眼軟膏剤の形態である請求項1記載のドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療方法。

[17] ドライアイまたはドライアイに伴う疾患の治療剤の製造のための、下記一般式(1)で表される化合物またはその塩の使用。

[化7]



(1)

（式中、Aは、低級アルキレン基または低級アルケニレン基を示し；

環Xは、非芳香族環または含窒素芳香族複素環を示し；

R^1は、水素原子または低級アルキル基を示し；

R^2は、ヒドロキシ基を示し；

R^1とR^2は、縮合してラクトン環を形成してもよく；

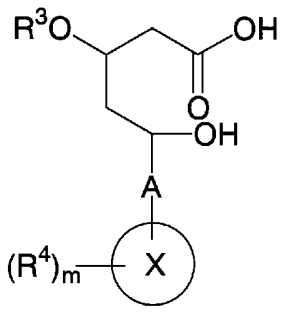
R^3は、水素原子または低級アルキル基を示し；

R^4は、置換基を有してもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、ヒドロキシ基若しくはそのエステル、低級アルコキシ基、カルボキシ基若しくはそのアミド、または低級アルキルアミノ基若しくはそのアミドを示し；

mは、0～4の整数を示し、mが2以上の場合には、各R^4は同一または異なっていてもよい。）

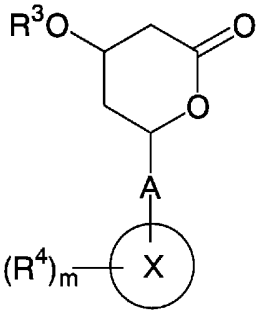
[18] 一般式（1）が、

[化8]



（2）

または



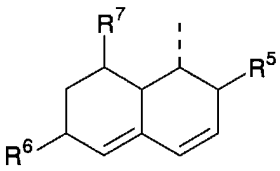
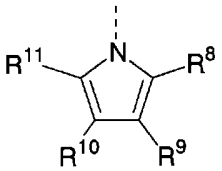
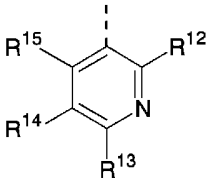
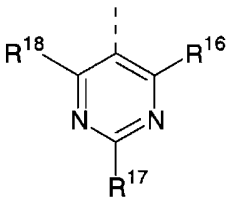
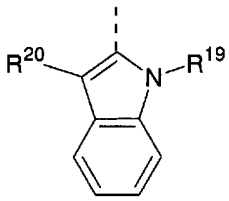
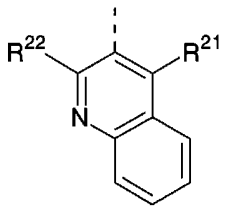
（3）

である請求項17記載の使用。

[19] 一般式（1）～（3）において、

環Xが、

[化9]


(4)、
(5)、
(6)、
(7)、
(8)、または
(9)

を示し;

R^5及びR^6は、同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基または低級アルキル基を示し;

R^7は、ヒドロキシ基またはそのエステルを示し;

R^8及びR^{11}は、同一または異なって水素原子、低級アルキル基または置換基を有してもよいアリール基を示し;

R^9及びR^{10}は、同一または異なって、置換基を有してもよいアリール基またはカルボキシ基若しくはそのアミドを示し;

R^{12}は、水素原子または低級アルキル基を示し;

R^{13}は、水素原子または低級アルキル基を示し;

R^{14}は、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し;

R^{15}は、置換基を有してもよいアリール基を示し;

R^{16}及びR^{18}は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基または置換基を有してもよいアリール基を示し;

R^{17}は、低級アルキルアミノ基またはそのアミドを示し;

R^{19}は、水素原子または低級アルキル基を示し;

R^{20}は、置換基を有してもよいアリール基を示し;

R^{21}は、置換基を有してもよいアリール基を示し;

R^{22}は、シクロアルキル基を示す請求項17または請求項18記載の使用。

[20] 一般式(1)で表される化合物が、3, 7－ジメチル－1, 2, 3, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ

－8－[2－[4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル]－1－ナフチル2，2－ジメチルブタノエート、3，5－ジヒドロキシ－7－[1，2，6，7，8，8a－ヘキサヒドロ－6－ヒドロキシ－2－メチル－8－[2－メチルブチリルオキシ]－1－ナフチル]ヘプタン酸、3，7－ジメチル－1，2，3，7，8，8a－ヘキサヒドロ－8－[2－[4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル]－1－ナフチル－2－メチルブタノエート、3，5－ジヒドロキシ－7－[3－(4－フルオロフェニル)－1－(1－メチルエチル)－1H－インドール－2－イル]－6－ヘプテン酸、3，5－ジヒドロキシ－7－[2，6－ジイソプロピル－4－(4－フルオロフェニル)－5－(メトキシメチル)－3－ピリジル]－6－ヘプテン酸、3，5－ジヒドロキシ－7－[2－(4－フルオロフェニル)－5－(1－メチルエチル)－3－フェニル－4－フェニルアミノカルボニル－1H－ピロール－1－イル]ヘプタン酸、7－[2－シクロプロピル－4－(4－フルオロフェニル)キノリン－3－イル]－3，5－ジヒドロキシ－6－ヘプテン酸、3，5－ジヒドロキシ－7－[4－(4－フルオロフェニル)－6－イソプロピル－2－[N－メチル－(N－メチルスルフォニル)アミノ]ピリミジン－5－イル]－6－ヘプテン酸である請求項17～19のいずれか1記載の使用。

[21] 一般式(1)で表される化合物が、(＋)－(1S，3R，7S，8S，8aR)－3，7－ジメチル－1，2，3，7，8，8a－ヘキサヒドロ－8－[2－[(2R，4R)－4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル]－1－ナフチル2，2－ジメチルブタノエート、(＋)－(3R，5R)－3，5－ジヒドロキシ－7－[(1S，2S，6S，8S，8aR)－1，2，6，7，8，8a－ヘキサヒドロ－6－ヒドロキシ－2－メチル－8－[(2S)－2－メチルブチリルオキシ]－1－ナフチル]ヘプタン酸、(＋)－(1S，3R，7S，8S，8aR)－3，7－ジメチル－1，2，3，7，8，8a－ヘキサヒドロ－8－[2－[(2R，4R)－4－ヒドロキシ－6－オキソテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル]－1－ナフチル(2S)－2－メチルブタノエート、(±)－(3R*，5S*，6E)－3，5－ジヒドロキシ－7－[3－(4－フルオロフェニル)－1－(1－メチルエチル)－1H－インドール－2－イル]－6－ヘプテン酸、(＋)－(3R，5S，6E)－3，5－ジヒドロキシ－7－[2，6－ジイソプロピル－4－(4－フルオロフェニル)－5－(メトキシメチル)－3－ピリジル]－6－ヘプテン酸、(－)－(3R，5R)－3，5－ジヒドロキシ－7－[2－(4－フルオロフェニ

ル)－5－(1－メチルエチル)－3－フェニル－4－フェニルアミノカルボニル－1H－ピロール－1－イル]ヘプタン酸、(＋)－(3R, 5S, 6E)－7－[2－シクロプロピル－4－(4－フルオロフェニル)キノリン－3－イル]－3, 5－ジヒドロキシ－6－ヘプテン酸、(＋)－(3R, 5S, 6E)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[4－(4－フルオロフェニル)－6－イソプロピル－2－[N－メチル－(N－メチルスルフォニル)アミノ]ピリミジン－5－イル]－6－ヘプテン酸である請求項17～19のいずれか1記載の使用。

[22] 一般式(1)で表される化合物の塩が、(＋)－(3R, 5R)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)－1, 2, 6, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－6－ヒドロキシ－2－メチル－8－[(2S)－2－メチルブチリルオキシ]－1－ナフチル]ヘプタン酸 モノナトリウム塩、(±)－(3R*, 5S*, 6E)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[3－(4－フルオロフェニル)－1－(1－メチルエチル)－1H－インドール－2－イル]－6－ヘプテン酸 モノナトリウム塩、(＋)－(3R, 5S, 6E)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[2, 6－ジイソプロピル－4－(4－フルオロフェニル)－5－(メトキシメチル)－3－ピリジル]－6－ヘプテン酸 モノナトリウム塩、(－)－(3R, 5R)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[2－(4－フルオロフェニル)－5－(1－メチルエチル)－3－フェニル－4－フェニルアミノカルボニル－1H－ピロール－1－イル]ヘプタン酸 カルシウム塩(2:1)、(＋)－(3R, 5S, 6E)－7－[2－シクロプロピル－4－(4－フルオロフェニル)キノリン－3－イル]－3, 5－ジヒドロキシ－6－ヘプテン酸 カルシウム塩(2:1)、(＋)－(3R, 5S, 6E)－3, 5－ジヒドロキシ－7－[4－(4－フルオロフェニル)－6－イソプロピル－2－[N－メチル－(N－メチルスルフォニル)アミノ]ピリミジン－5－イル]－6－ヘプテン酸 カルシウム塩(2:1)である請求項17～19のいずれか1記載の使用。

[23] ドライアイに伴う疾患が、角膜潰瘍、点状表層角膜症、角膜上皮欠損または結膜上皮欠損である請求項17～22のいずれか1記載の使用。

[24] 剤型が、点眼剤または眼軟膏剤である請求項17～23のいずれか1記載の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/022913

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/22(2006.01), ***A61K9/06***(2006.01), ***A61K9/08***(2006.01), ***A61K31/351***(2006.01), ***A61K31/366***(2006.01), ***A61K31/40***(2006.01), ***A61K31/4025***(2006.01), ***A61K31/404***(2006.01), ***A61K31/44***(2006.01), ***A61K31/4433***(2006.01),
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)
A61K9/06, A61K9/08, A61K31/22, A61K31/351, A61K31/366, A61K31/40, A61K31/4025,
A61K31/404, A61K31/44, A61K31/4433, A61K31/47, A61K31/4709, A61K31/505, A61K31/506, A61P27/02

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 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	JP 2005-145961 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 June, 2005 (09.06.05), Full text & WO 2005/039574 A1	1-8,17-24
A	JP 2004-149480 A (Kabushiki Kaisha Saisentan Igaku Kenkyusho), 27 May, 2004 (27.05.04), Full text (Family: none)	1-8,17-24
A	WO 2002/030425 A1 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 18 April, 2002 (18.04.02), Full text & EP 1325745 A1 & US 2004/87597 A1	1-8,17-24

☒ 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	Date of mailing of the international search report
23 February, 2006 (23.02.06)	07 March, 2006 (07.03.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/022913

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-205944 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 July, 2002 (23.07.02), Full text & WO 2002/038149 A1 & EP 1338279 A1 & US 2004/014812 A1	1-8,17-24
A	JP 2000-264847 A (Teruo NISHIDA), 26 September, 2000 (26.09.00), Full text & WO 2000/041729 A1 & EP 1142585 A1	1-8,17-24
A	PARK, Ho-Jin. et al., 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors Interfere With Angiogenesis by Inhibiting the Geranylgeranylation of RhoA, Ciruc.Res., 2002, Vol.91, pages 143 to 150	1-8,17-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/022913

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. [X] Claims Nos.: 9-16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 9 to 16 pertain 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) of the PCT (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/JP2005/022913

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61K31/47(2006.01), ***A61K31/4709***(2006.01), ***A61K31/505***(2006.01), ***A61K31/506***(2006.01), ***A61P27/02***(2006.01)

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

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

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

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００５／０２２９１３

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　***A61K31/22*** (2006.01), ***A61K9/06*** (2006.01), ***A61K9/08*** (2006.01), ***A61K31/351*** (2006.01), ***A61K31/366*** (2006.01), ***A61K31/40*** (2006.01), ***A61K31/4025*** (2006.01), ***A61K31/404*** (2006.01), ***A61K31/44*** (2006.01), ***A61K31/4433*** (2006.01), ***A61K31/47*** (2006.01), ***A61K31/4709*** (2006.01),　続きあり

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.Cl.　A61K 9/06, A61K 9/08, A61K 31/22, A61K 31/351, A61K 31/366, A61K 31/40, A61K 31/4025, A61K 31/404, A61K 31/44, A61K 31/4433, A61K 31/47, A61K 31/4709, A61K 31/505, A61K 31/506, A61P 27/02

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	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００６年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００６年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００６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), MEDLINE(STN), EMBASE(STN), BIOSIS(STN), WPIDS(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
P,A	JP 2005-145961 A (参天製薬株式会社) 2005.06.09, 全文 & WO 2005/039574 A1	1-8,17-24
A	JP 2004-149480 A (株式会社最先端医学研究所) 2004.05.27, 全文 (ファミリーなし)	1-8,17-24
A	WO 2002/030425 A1 (日産化学工業株式会社) 2002.04.18, 全文 & EP 1325745 A1 & US 2004/87597 A1	1-8,17-24

☑ 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	国際調査報告の発送日
２３．０２．２００６	０７．０３．２００６

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）　４Ｃ　３５４４
伊藤　幸司
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（２００５年４月）

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））の続き

Int.Cl. *A61K31/505* (2006.01), *A61K31/506* (2006.01), *A61P27/02* (2006.01)

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
A	JP 2002-205944 A (参天製薬株式会社) 2002.07.23, 全文 & WO 2002/038149 A1 & EP 1338279 A1 & US 2004/14812 A1	1-8, 17-24
A	JP 2000-264847 A (西田　輝夫) 2000.09.26, 全文 & WO 2000/041729 A1 & EP 1142585 A1	1-8, 17-24
A	PARK, Ho-Jin. et al., 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors Interfere With Angiogenesis by Inhibiting the Geranylgeranylation of RhoA, Ciruc. Res., 2002, Vol.91, pages 143-150	1-8, 17-24

国際調査報告

国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ２００５／０２２９１３

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9-16 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９－１６は、人の身体の治療による処置方法に係る発明であるから、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＿＿＿＿＿＿ 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を伴う異議申立てがなかった。