

【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3月23日(2006.3.23)

【公表番号】特表2005-531516(P2005-531516A)

【公表日】平成17年10月20日(2005.10.20)

【年通号数】公開・登録公報2005-041

【出願番号】特願2003-575963(P2003-575963)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/559	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	27/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 0 7 D	207/26	(2006.01)
C 0 7 D	403/10	(2006.01)
C 0 7 D	405/06	(2006.01)
C 0 7 D	207/27	(2006.01)
C 0 7 D	403/06	(2006.01)
C 0 7 D	403/12	(2006.01)
C 0 7 D	409/06	(2006.01)
C 0 7 D	409/12	(2006.01)
C 0 7 D	409/14	(2006.01)
C 0 7 D	417/06	(2006.01)
C 0 7 D	417/12	(2006.01)
C 0 7 D	417/14	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/559	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	43/00	1 1 2
C 0 7 D	207/26	
C 0 7 D	403/10	
C 0 7 D	405/06	
C 0 7 D	207/27	A
C 0 7 D	403/06	
C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	409/06	
C 0 7 D	409/12	
C 0 7 D	409/14	
C 0 7 D	417/06	
C 0 7 D	417/12	
C 0 7 D	417/14	

【手続補正書】

【提出日】平成18年2月6日(2006.2.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

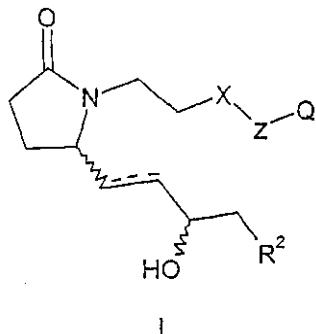
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

高血圧、肝不全、動脈管の開存性の喪失、緑内障または高眼圧症の治療を必要とする患者の当該疾患の治療用医薬組成物であって、以下の式I：

【化1】



(式中、

【化2】

――

は単結合または二重結合である；

Xは-CH<sub>2</sub>-または0である；

Zは、チエニル、チアゾリルまたはフェニルであるが、ただしXが0である場合には、Zはフェニルである；

Qはカルボニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシカルボニルまたはテトラゾリルである；

R<sup>2</sup>は-Arまたは-Ar<sup>1</sup>-V-Ar<sup>2</sup>である；

Vは結合、-O-、-OCH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-である；

Arは酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を随意にもつ部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5~8員環であるか、もしくは窒素、硫黄および酸素から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を別々に随意にもつ2個の独立に縮合した部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5~6員環からなる二環式環であり、該部分または完全飽和環もしくは二環式環は随意に1個または2個のオキソ基を炭素上で置換させているか、または1個または2個のオキソ基を硫黄上で置換させている；また

Ar<sup>1</sup>とAr<sup>2</sup>は各々独立に、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を随意にもつ部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5~8員環であり、該部分または完全飽和環は随意に1個または2個のオキソ基を炭素上で置換させているか、または1個または2個のオキソ基を硫黄上で置換させている；

該Ar部分は随意に、該部分が单環式である場合には一環上の、または該部分が二環式である場合には一環または両環上の、炭素または窒素上に、環あたり3個までの置換基をも

ち、各置換基はヒドロキシル、ハロ、カルボキシル、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)アルケニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルカノイル、ホルミル、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルカノイル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルカノイル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルカノイルアミノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシルホニル、アミノカルボニルアミノまたはモノ-N-、ジ-N,N-、ジ-N-N'-またはトリ-N,N,N'-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル置換アミノカルボニルアミノ、スルホンアミド、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルスルホンアミド、アミノ、モノ-N-またはジ-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルアミノ、カルバモイル、モノ-N-またはジ-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルカルバモイル、シアノ、チオール、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルチオ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルスルフィニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルスルホニル、およびモノ-N-またはジ-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルアミノスルフィニルより独立に選択されるが、Arの定義中の該アルキルおよびアルコキシ置換基は隨意に炭素上に3個までのフルオロ基を置換基として有する；および

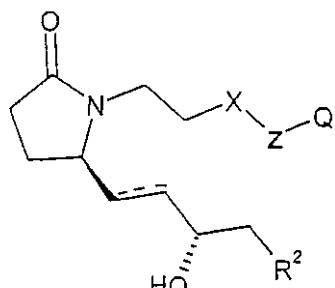
該Ar<sup>1</sup>およびAr<sup>2</sup>部分は独立隨意に炭素または窒素上に3個までの置換基をもち、各置換基はヒドロキシル、ハロ、カルボキシル、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)アルケニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルカノイル、ホルミル、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルカノイル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルカノイル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルカノイルアミノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシルホニル、アミノカルボニルアミノまたはモノ-N-、ジ-N,N-、ジ-N-N'-またはトリ-N,N,N'-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル置換アミノカルボニルアミノ、スルホンアミド、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルスルホンアミド、アミノ、モノ-N-またはジ-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルアミノ、カルバモイル、モノ-N-またはジ-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルカルバモイル、シアノ、チオール、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルチオ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルスルフィニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルスルホニル、およびモノ-N-またはジ-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルアミノスルフィニルより独立に選択されるが、Ar<sup>1</sup>およびAr<sup>2</sup>の定義中の該アルキルおよびアルコキシ置換基は隨意に炭素上に3個までのフルオロ基を置換基として有する。）

で示される選択的EP<sub>4</sub>受容体アゴニストまたはそのプロドラッグ、あるいは該選択的EP<sub>4</sub>受容体アゴニストまたはそのプロドラッグの製薬上許容しうる塩、あるいは該選択的EP<sub>4</sub>受容体アゴニスト、プロドラッグまたは塩の立体異性体およびジアステレオマー混合物の治療有効量を含む前記医薬組成物。

### 【請求項 2】

選択的EP<sub>4</sub>受容体アゴニストが式Ia:

### 【化3】



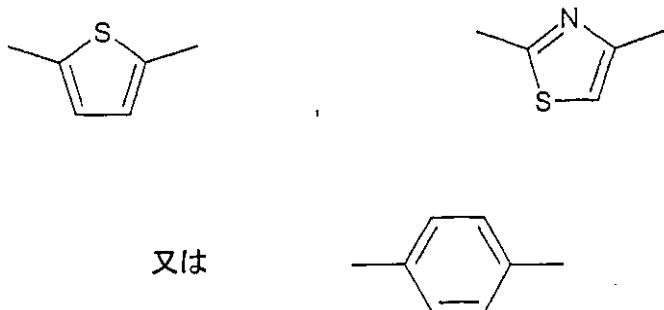
Ia

(式中

Xは-CH<sub>2</sub>-である；

Zは、

## 【化4】



である；また

$R^2$ はArであり、該Ar部分は隨意に、該部分が單環式である場合には一環上の、または該部分が二環式である場合には一環または両環上の、炭素または窒素上に、環あたり3個までの置換基をもち、各置換基はヒドロキシル、ハロ、カルボキシル、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)アルケニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルカノイル、ホルミル、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルカノイル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルカノイル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルカノイルアミノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシルホニル、アミノカルボニルアミノまたはモノ-N-、ジ-N,N-、ジ-N-N'-またはトリ-N,N,N'--(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル置換アミノカルボニルアミノ、スルホンアミド、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルスルホンアミド、アミノ、モノ-N-またはジ-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルアミノ、カルバモイル、モノ-N-またはジ-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルカルバモイル、シアノ、チオール、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルチオ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルスルフィニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルスルホニル、およびモノ-N-またはジ-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルアミノスルフィニルより独立に選択されるが、Ar<sup>1</sup>およびAr<sup>2</sup>の定義中の該アルキルおよびアルコキシ置換基は隨意に炭素上に3個までのフルオロ基を置換基として有する。)

で示される化合物である、請求項1に記載の組成物。

## 【請求項3】

選択的EP<sub>4</sub>受容体アゴニストが式Iaの化合物であり、式中Arは、隨意に1個または2個の(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチルまたはシアノを置換基として有するシクロヘキシル、1,3-ベンゾジオキソリル、チエニル、ナフチルまたはフェニルであり、またArの定義中の該アルキルおよびアルコキシ置換基は隨意に3個までのフルオロ基を置換基として有する、請求項2に記載の組成物。

## 【請求項4】

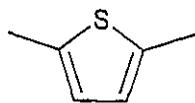
選択的EP<sub>4</sub>受容体アゴニストが式Iaの化合物であって、式中

## 【化5】

---

は単結合であり、Qはカルボキシル基または(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシカルボニルであり、またZは

## 【化6】



である、請求項3に記載の組成物。

## 【請求項5】

選択的EP<sub>4</sub>受容体アゴニストが式Iaの化合物、そのプロドラッグ、該化合物またはプロドラッグの製薬上許容しうる塩、あるいは該化合物、プロドラッグまたは塩の立体異性体およびジアステレオマー混合物であって、式中Qはカルボキシル基であり、またArは1個の(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチルまたはシアノを随意に置換基として有するフェニル基である、請求項4に記載の組成物。

## 【請求項6】

選択的EP<sub>4</sub>受容体アゴニストが式Iaの化合物、そのプロドラッグ、該化合物またはプロドラッグの製薬上許容しうる塩、あるいは該化合物、プロドラッグまたは塩の立体異性体およびジアステレオマー混合物であって、式中Arは3-トリフルオロメチルフェニルである、請求項5に記載の組成物。

## 【請求項7】

選択的EP<sub>4</sub>受容体アゴニストが式Iaの化合物、そのプロドラッグ、該化合物またはプロドラッグの製薬上許容しうる塩、あるいは該化合物、プロドラッグまたは塩の立体異性体およびジアステレオマー混合物であって、式中Arは3-クロロフェニルである、請求項5に記載の組成物。

## 【請求項8】

選択的EP<sub>4</sub>受容体アゴニストが式Iaの化合物、そのプロドラッグ、該化合物またはプロドラッグの製薬上許容しうる塩、もしくは該化合物、プロドラッグまたは塩の立体異性体およびジアステレオマー混合物であって、式中Arは3-トリフルオロメトキシフェニルである、請求項5に記載の組成物。

## 【請求項9】

選択的EP<sub>4</sub>受容体アゴニストが5-(3-(2S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ブチル)-5-オキソ-ピロリジン-1-イル)-プロピル)-チオフェン-2-カルボン酸；5-(3-(2S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ブチル)-5-オキソ-ピロリジン-1-イル)-プロピル)-チオフェン-2-カルボン酸；および5-(3-(2S-(4-(3-クロロ-フェニル)-3R-ヒドロキシ-ブチル)-5-オキソ-ピロリドン-1-イル)-プロピル)-チオフェン-2-カルボン酸からなる群より選択される化合物である、請求項5に記載の組成物。

## 【請求項10】

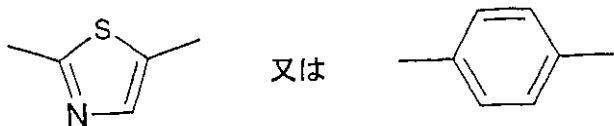
選択的EP<sub>4</sub>受容体アゴニストが式Iaの化合物、そのプロドラッグ、該化合物またはプロドラッグの製薬上許容しうる塩、もしくは該化合物、プロドラッグまたは塩の立体異性体およびジアステレオマー混合物であって、式中

## 【化7】

---

は単結合であり、Qはカルボキシル基または(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシカルボニルであり、またZは

【化8】



である、請求項3に記載の組成物。

【請求項11】

選択的EP<sub>4</sub>受容体アゴニストが式Iaの化合物、そのプロドラッグ、該化合物またはプロドラッグの製薬上許容しうる塩、もしくは該化合物、プロドラッグまたは塩の立体異性体およびジアステレオマー混合物であって、式中Qはカルボキシルであり、Arはフェニル基であって独立に1個の(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチルまたはシアノを置換基として有し、またArの定義中の該アルキルおよびアルコキシ置換基は隨意に3個までのフルオロ基を置換基として有する、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

高血圧の治療用である、請求項1に記載の組成物。

【請求項13】

選択的EP<sub>4</sub>受容体アゴニストが5-(3-(2S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ブチル)-5-オキソ-ピロリジン-1-イル)-プロピル)-チオフェン-2-カルボン酸または製薬上許容しうるその塩である、請求項12に記載の組成物。

【請求項14】

選択的EP<sub>4</sub>受容体アゴニストが5-(3-(2S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ブチル)-5-オキソ-ピロリジン-1-イル)-プロピル)-チオフェン-2-カルボン酸のナトリウム塩である、請求項13に記載の組成物。