

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-526638

(P2006-526638A)

(43) 公表日 平成18年11月24日(2006.11.24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 207/27 (2006.01)	C O 7 D 207/27 C S P A	4 C O 6 9
A61K 31/559 (2006.01)	A 6 1 K 31/559	4 C O 8 6
A61P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A61P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 2	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)		

(21) 出願番号 特願2006-514964 (P2006-514964)
 (86) (22) 出願日 平成16年5月25日 (2004.5.25)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年1月17日 (2006.1.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/016516
 (87) 国際公開番号 W02004/108670
 (87) 国際公開日 平成16年12月16日 (2004.12.16)
 (31) 優先権主張番号 10/453, 207
 (32) 優先日 平成15年6月2日 (2003.6.2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

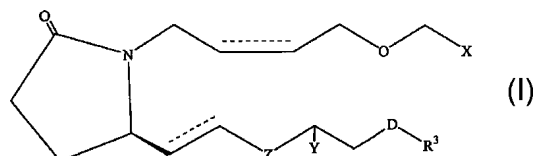
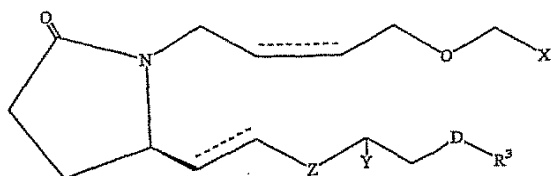
(71) 出願人 591018268
 アラーガン、インコーポレイテッド
 ALLERGAN, INCORPORATED
 アメリカ合衆国92612カリフォルニア
 州アーヴィン、デュボン・ドライブ252
 5番
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100083356
 弁理士 柴田 康夫
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼圧降下剤としての3-オキサ-8-アザプロスタグランジン類似体

(57) 【要約】

本発明は、高眼圧または緑内障を処置する方法であって、高眼圧または緑内障の動物に処置有効量の式I:



(I)

[式中、X、Y、Z、dおよびR³ は明細書に定義する通りである]

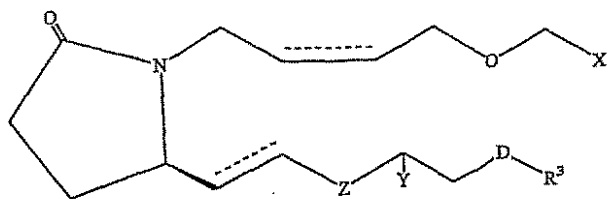
で示される化合物を投与することを含んで成る方法を提供します。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

高眼圧または緑内障を処置する方法であって、高眼圧または緑内障の動物に処置有効量の式 I :

【化 1】



10

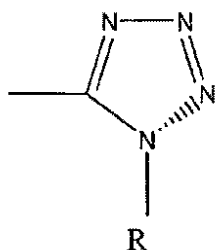
[式中、

陰影線は 配置を表し、三角形の線は 配置を表し、波線は 配置または 配置を表し、点線は二重結合の存在または不存在を表し；

Dは、共有結合、またはCH₂、O、SまたはNHを表し；

Xは、CO₂R、CONR₂、CH₂OR、P(O)(OR)₂、CONRSO₂R、SONR₂または

【化 2】



20

であり；

Yは、

【化 3】



30

であり；

Zは、CH₂または共有結合であり；

Rは、HまたはR²であり；

R¹ は、H、R²、フェニルまたはCOR²であり；

R² は、C₁ ~ C₅ 低級アルキルまたはアルケニルであり；

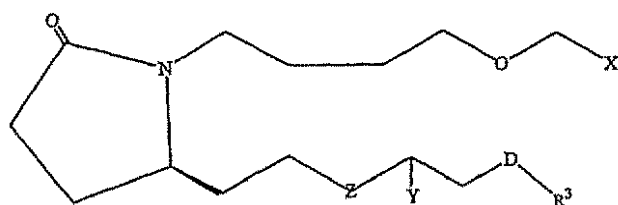
R³ は、R²、フェニル、チエニル、フラニル、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ナフチル、およびそれらの置換誘導体から成る群から選択され、該置換基は、C₁ ~ C₅ アルキル、ハロゲン、CF₃、CN、NO₂、NR₂、CO₂RおよびORから成る群から選択される] 40

で示される化合物を投与することを含んで成る方法。

【請求項 2】

化合物は式 II :

【化 4】



10

で示される請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

Z が共有結合である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

D が CH_2 である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

X が CO_2R である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

R が H およびエチルから成る群から選択される請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

R が H または $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキルである請求項 5 に記載の方法。

20

【請求項 8】

R^1 が H である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

R^3 が、フェニル、クロロフェニルおよびトリフルオロメチルフェニルから成る群から選択される請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

化合物が、

(4- { (R) -2- [4- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシ-ブチル] -5-オキソ-ピロリジン-1-イル } -ブトキシ) -酢酸 ; および

30

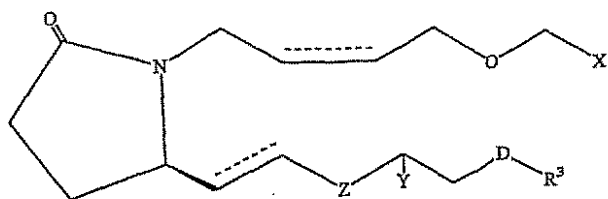
(4- { (R) -2- [(E) -4- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシ-ブタ-1-エニル] -5-オキソ-ピロリジン-1-イル } -ブトキシ) -酢酸

から成る群から選択される請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

処置有効量の式 I :

【化 5】



40

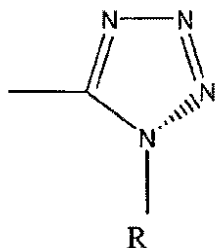
[式中、

陰影線は 配置を表し、三角形の線は 配置を表し、波線は 配置または 配置を表し、点線は二重結合の存在または不存在を表し ;

D は、共有結合、または CH_2 、O、S または NH を表し ;

X は、 CO_2R 、 CONR_2 、 CH_2OR 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$ 、 CONRSO_2R 、 SONR_2 または

【化 6】



であり；

Yは、

【化 7】



であり；

Zは、CH₂または共有結合であり；

Rは、HまたはR²であり；

R¹ は、H、R²、フェニルまたはCOR²であり；

R² は、C₁ ~ C₅低級アルキルまたはアルケニルであり；

R³ は、R²、フェニル、チエニル、フラニル、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ナフチル、およびそれらの置換誘導体から成る群から選択され、該置換基は、C₁ ~ C₅アルキル、ハロゲン、CF₃、CN、NO₂、NR₂、CO₂RおよびORから成る群から選択される]
で示される化合物を、非毒性の眼科的に許容される液体賦形剤と混合して含んで成る、計量適用に好適な容器に充填された眼科用液剤。

【請求項 1 2】

内容物を計量形態でデispensするのに好適な容器：および

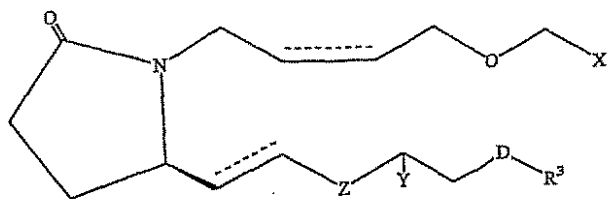
該容器中の、請求項 1 1 に記載の眼科用液剤

を含んで成る医薬生成物。

【請求項 1 3】

式 I：

【化 8】



[式中、

陰影線は 配置を表し、三角形の線は 配置を表し、波線は 配置または 配置を表し、点線は二重結合の存在または不存在を表し；

Dは、共有結合、またはCH₂、O、SまたはNHを表し；

Xは、CONR₂、CH₂OR、P(O)(OR)₂、CONRSO₂RまたはSONR₂であり；

Yは、

10

20

30

40

【化 9】



であり；

Zは、CH₂または共有結合であり；

Rは、HまたはR²であり；

R¹ は、H、R²、フェニルまたはCOR²であり；

R² は、C₁ ~ C₅ 低級アルキルまたはアルケニルであり；

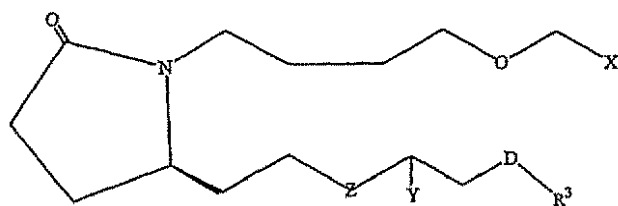
R³ は、R²、フェニル、チエニル、フラニル、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ナフチル、およびそれらの置換誘導体から成る群から選択され、該置換基は、C₁ ~ C₅ アルキル、ハロゲン、CF₃、CN、NO₂、NR₂、CO₂RおよびORから成る群から選択される]
で示される、高眼圧または緑内障の処置に有用な化合物。

10

【請求項 1 4】

化合物は式II：

【化 1 0】



20

で示される請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

Zが共有結合である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 6】

DがCH₂である請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 1 7】

XがCO₂Rである請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 8】

RがHおよびエチルから成る群から選択される請求項 5 に記載の方法。

【請求項 1 9】

RがHまたはC₁ ~ C₅ アルキルである請求項 5 に記載の方法。

【請求項 2 0】

R¹ がHである請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 1】

R³ が、フェニル、クロロフェニルおよびトリフルオロメチルフェニルから成る群から選択される請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 2 2】

化合物が、

(4-{(R)-2-[4-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-ブチル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸(実施例 6)；

(4-{(R)-2-[(E)-4-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-ブタ-1-エニル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸(実施例 8)

から成る群から選択される請求項 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、緑内障を処置するのに特に適当な、有効な眼圧降下剤として有用な 3 - オキサ - 8 - アザプロスタグランジン類似体に関する。

【背景技術】

【0002】

眼圧降下剤は、多様な高眼圧症状、例えば術後およびレーザートラベクトミー後の高眼圧や、緑内障の処置において、並びに術前の補助薬として有用である。

【0003】

緑内障は、眼圧の上昇により特徴付けられる眼疾患である。緑内障は、その病因により、原発性または続発性として分類されている。例えば、成人の原発性緑内障(先天性緑内障)は、開放隅角緑内障であるか、または急性もしくは慢性の閉塞隅角緑内障であり得る。続発性緑内障は、ブドウ膜炎、眼内腫瘍または拡大した白内障のような既存の眼疾患から生じる。

【0004】

原発性緑内障の原因は、未だ解明されていない。その眼圧上昇は、房水流出遮断による。慢性開放隅角緑内障においては、前房およびその解剖学的構造は正常に見えるが、房水の排出は妨げられる。急性または慢性の閉塞隅角緑内障においては、前房が浅く、透過角が狭く、虹彩がシュレム管の入口の小柱網を閉塞し得る。瞳孔の拡張により、虹彩根部が隅角に対して前方に押され、および瞳孔ブロックを起こして、病状を急進し得る。前房隅角の狭い眼は、種々の重篤度の急性閉塞隅角緑内障に患る素因を有する。

【0005】

続発性緑内障は、後房から前房、次いでシュレム管への房水の流れのいかなる妨害によっても起こる。前房の炎症性疾患は、膨隆虹彩における完全な虹彩後癒着を起こすことにより房水排出を妨げ得、排液路を滲出物で閉塞し得る。他の通常の原因は、眼内腫瘍、拡大した白内障、網膜中心静脈閉塞、眼の外傷、手術操作および眼内出血である。

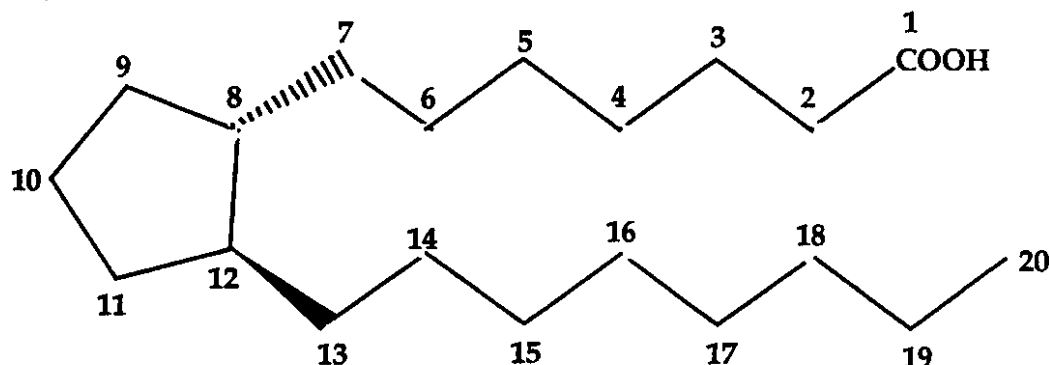
【0006】

すべての種類を考慮すると、緑内障は、40歳を超えるすべての人の約2%に起こり、視力が急速に損われるまで何年間も無症候性であり得る。手術が指示されない場合、局所用 - アドレナリン受容体拮抗剤が、従来、緑内障処置薬物として選択されている。

【0007】

ある種のエイコサノイドおよびその誘導体は、眼圧降下活性を有することが報告されており、緑内障処置に使用することが推奨されている。エイコサノイドおよび誘導体は、プロスタグランジンおよびその誘導体のような、多くの生物学的に重要な化合物を包含する。プロスタグランジンは、下記式で示されるプロスタン酸の誘導体であるといえる：

【化1】



【0008】

プロスタン酸骨格の脂環上の構造および置換基によって、様々な種類のプロスタグランジンが知られている。更なる分類は、側鎖中の不飽和結合数に基づいてなされ、プロスタグランジンの種類の後に数字で示され[例えば、プロスタグランジン E₁ (PGE₁)、プ

10

20

30

40

50

ロスタグランジン E_2 ($PG E_2$)]、また、脂環上の置換基の配置に基づいてもなされ、
または で示される [例えば、プロスタグランジン F_2 ($PG F_2$)]。

【 0 0 0 9 】

プロスタグランジンはかつて、有効な眼圧上昇剤であると見なされていた；しかし、過去 10 年間に蓄積された証拠によると、いくつかのプロスタグランジンは非常に有効な眼圧降下剤であり、緑内障の長期処置に好適であることがわかった (例えば、Bito, L. Z., Biological Protection with Prostaglandins, Cohen, M. M. 編, Boca Raton, Fla, CRC Press Inc., 1985, 第 231 ~ 252 頁；並びに Bito, L. Z., Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucoma, Drance, S. M. および Neufeld, A. H. 編, New York, Grune & Stratton, 1984, 第 477 ~ 505 頁参照)。そのようなプロスタグランジンは、 $PG F_2$ 、 $PG F_1$ 、 $PG E_2$ 、およびそれらの脂溶性エステル (例えば、1 - イソプロピルエステルのような C_1 - C_2 アルキルエステル) を包含する。

【 0 0 1 0 】

プロスタグランジンによる眼圧降下の詳しいメカニズムは未だわかっていないが、実験結果により、ブドウ膜強膜流出の増加によるものであることが示された [Nilssonら, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (suppl), 284 (1987)]。

【 0 0 1 1 】

$PG F_2$ のイソプロピルエステルは、親化合物よりもはるかに大きい降圧活性を有することがわかっている。これは、角膜透過性がより高いことによると考えられる。1987 年にこの化合物は、「かつて報告されたうちで最も強力な眼圧降下剤」とであると文献に記載された [例えば、Bito, L. Z., Arch. Ophthalmol., 105、1036 (1987)、および Sieboldら, Prodrug 5、3 (1989) 参照]。

【 0 0 1 2 】

プロスタグランジンは顕著な眼内副作用を持たないと考えられるが、眼表面 (結膜) 充血および異物感は、ヒトの眼に対するそのような化合物 (とりわけ $PG F_2$ およびそのプロドラッグ、例えば 1 - イソプロピルエステル) の局所適用に伴って必ず起こる。高眼圧を伴う症状 (例えば緑内障) の処置におけるプロスタグランジンの臨床的使用可能性は、上記のような副作用の故に非常に制限されている。

【 0 0 1 3 】

Allergan, Inc. に譲渡された一連の同時係属米国特許出願において、眼圧降下活性が高く、副作用は無い、または実質的に副作用の無いプロスタグランジンエステルが開示されている。同時係属米国特許出願第 596430 号 (1990 年 10 月 10 日出願、米国特許第 5446041 号に対応) は、ある種の 11 - アシル - プロスタグランジン、例えば 11 - ピバロイル、11 - アセチル、11 - イソブチリル、11 - バレリル、および 11 - イソバレリル $PG F_2$ に関する。同時係属米国特許出願第 175476 号 (1993 年 12 月 29 日出願) には、眼圧降下作用を有する 15 - アシルプロスタグランジンが開示されている。同様に、プロスタグランジンの 11, 15 -、9, 15 - および 9, 11 - ジエステル、例えば 11, 15 - ジピバロイル $PG F_2$ も、眼圧降下活性を有することが知られている。同時係属米国特許出願第 385645 号 (1989 年 7 月 7 日出願、米国特許第 4994274 号に対応)、第 584370 号 (1990 年 9 月 18 日出願、米国特許第 5028624 号に対応)、および第 585284 号 (1990 年 9 月 18 日出願、米国特許第 5034413 号に対応) 参照。これらすべての特許出願の開示を、特に引用により本発明の一部とする。

【 0 0 1 4 】

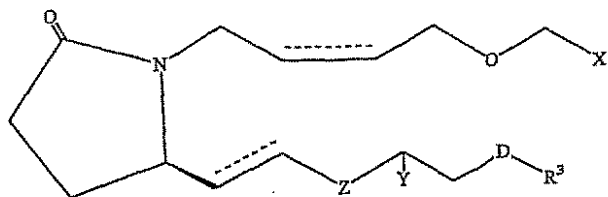
8 - アザプロスタグラン類似体が、PCT 出願 WO 01 / 46140 A1、WO 02 / 042268 A2、WO 02 / 24647 A1、WO 03 / 007941 A1、EP 1121939 A2、および日本国特許 2001 - 233792 に開示されている。

【 発明の開示 】

【 0 0 1 5 】

本発明は、高眼圧の哺乳動物に処置有効量の下記式Iの化合物を投与することを含んで成る高眼圧の処置方法に関する：

【化2】



10

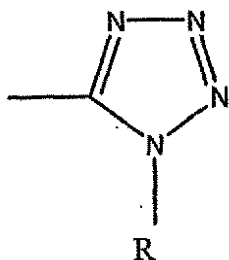
[式中、

陰影線は、配置を表し、三角形は、配置を表し、波線は、配置または配置を表し、点線は、二重結合の存在または不存在を表し；

Dは、共有結合、またはCH₂、O、SまたはNHを表し；

Xは、CO₂R、CONR₂、CH₂OR、P(O)(OR)₂、CONRSO₂R、SONR₂または

【化3】



20

であり；

Yは、

【化4】



30

であり；

Zは、CH₂または共有結合であり；

Rは、HまたはR²であり；

R¹は、H、R²、フェニルまたはCOR²であり；

R²は、C₁～C₅低級アルキルまたはアルケニルであり；

R³は、R²、フェニル、チエニル、フラニル、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ナフチル、およびそれらの置換誘導体から成る群から選択され、該置換基は、C₁～C₅アルキル、ハロゲン、CF₃、CN、NO₂、NR₂、CO₂RおよびORから成る群から選択される]。

40

【0016】

他の局面において、本発明は、下記を含んで成る医薬生成物に関する：

内容物を計量形態でディスペンスするのに好適な容器：および

該容器中の、先に定義した眼科用液剤。

最後に、前記の式によって示され、下記に開示され、本発明の方法に使用される特定の化合物は、新規かつ非自明である。

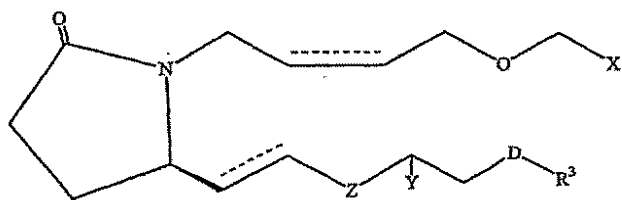
【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

本発明は、8-アザプロスタグランジン類似体の眼圧降下剤としての使用に関する。本発明に使用される化合物は、下記の構造式Iによって示される：

50

【化5】

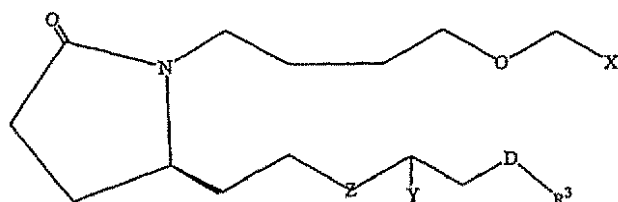


【0018】

本発明化合物の好ましい群は、下記の構造式IIの化合物を包含する：

10

【化6】



20

前記の式において、置換基および記号は前記のように定義される。

【0019】

前記の式において、

好ましくはDは共有結合を表すかまたはCH₂であり、より好ましくはDはCH₂であり；

好ましくはZは共有結合を表し；

好ましくはRはHまたはC₁～C₅低級アルキルであり；

好ましくはR¹はHであり；

好ましくは、R³は、フェニルおよびそのモノ置換誘導体、例えばクロロおよびトリフルオロメチルフェニル（例えばm-クロロフェニル）から成る群から選択され；

好ましくはXはCO₂Rであり、より好ましくはRはHおよびメチルから成る群から選択される。

30

【0020】

前記の本発明化合物は、当分野において既知の方法によるか、または下記の実施例によって製造しうる。下記の化合物は、本発明化合物の特に好ましい例である：

(4-{(R)-2-[(E)-4-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-ブタ-1-エニル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸メチルエステル；

(4-{(R)-2-[(E)-4-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-ブタ-1-エニル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸；

(4-{(R)-2-[4-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-ブチル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸メチルエステル；

(4-{(R)-2-[4-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-ブチル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸；

40

【0021】

(4-{(R)-2-[4-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-ブチル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸メチルエステル；

(4-{(R)-2-[4-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-ブチル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸；

(4-{(R)-2-[(E)-4-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-ブタ-1-エニル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸メチルエステル；

(4-{(R)-2-[(E)-4-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-ブタ-1-エニル]-5-オ

50

キソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸。

【0022】

医薬組成物は、少なくとも1種の本発明化合物または医薬的に許容し得るその酸付加塩の処置有効量を活性成分として、眼科的に許容し得る通常の薬剤賦形剤と組み合わせることによって、および眼への局所適用に適当な単位用量形態を形成することによって調製し得る。処置有効量は通例、液体製剤中約0.0001~5%(w/v)、好ましくは約0.001~1.0%(w/v)である。

【0023】

眼科的な適用のためには、主な賦形剤として生理食塩液を用いて液剤を調製することが好ましい。そのような眼用液剤のpHは、適当な緩衝系によって6.5~7.2に保つことが好ましい。このような製剤は、医薬的に許容し得る通常の保存剤、安定剤および界面活性剤をも含有し得る。

10

【0024】

本発明の医薬組成物中に使用し得る好ましい保存剤は、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀および硝酸フェニル水銀を包含するが、これらに限定されるものではない。好ましい界面活性剤は、例えば、Tween 80である。同様に、本発明の眼用製剤中に種々の好ましい賦形剤を使用し得る。このような賦形剤は、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースおよび精製水を包含するが、これらに限定されるものではない。

20

【0025】

必要に応じて、または好都合に、浸透圧調整剤を添加し得る。浸透圧調整剤は、塩、とりわけ塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトールおよびグリセリンを包含するが、これらに限定されるものではなく、眼科的に許容し得る他の適当な浸透圧調整剤も使用し得る。

【0026】

眼科的に許容し得る製剤が得られるのであれば、pH調整のためにどのような緩衝剤および手段を用いてもよい。緩衝剤は、酢酸、クエン酸、リン酸およびホウ酸の緩衝剤を包含する。製剤のpHを調整するために、必要に応じて酸または塩基を使用し得る。

【0027】

同様に、本発明において使用するための眼科的に許容し得る抗酸化剤は、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソールおよびブチル化ヒドロキシトルエンを包含するが、それらに限定されるものではない。

30

【0028】

本発明の眼用製剤が含有し得る他の佐剤成分はキレート剤である。好ましいキレート剤はエデト酸二ナトリウムであるが、その代わりに、またはそれと組み合わせて他のキレート剤も使用し得る。

【0029】

上記成分は通例、次のような量で使用する：

成分	量 (%w/v)
活性成分	約 0.001 ~ 5
保存剤	0 ~ 0.10
賦形剤	0 ~ 40
浸透圧調整剤	1 ~ 10
緩衝剤	0.01 ~ 10
pH調整剤	q.s. (pH 4.5 ~ 7.5)
抗酸化剤	必要量
界面活性剤	必要量
精製水	必要量 (100%とする)

10

【0030】

本発明の活性化合物の実際の用量は、化合物によって、および処置する症状によって異なる。当業者はその知識の範囲内で、適当な用量を選択することができる。

本発明の眼用剤は、眼への適用を容易にするよう、計量適用に適した形態 (例えばドロPPER付き容器) に充填することが好都合である。滴下適用に適した容器は通例、不活性で無毒性の適当なプラスチック材料製であり、液剤を通例約 0.5 ~ 1.5 ml 収容する。

本発明を以下の実施例によってさらに説明するが、実施例は本発明を制限するものではない。

20

【実施例 1】

【0031】

(4-{(R)-2-[(E)-4-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-ブタ-1-エニル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸メチルエステル

水素化ナトリウム (29mg、油中60%分散物、0.73mmol) を、0 で、THF (5mL) 中の [3-(3-クロロフェニル)-2-オキソプロピル]-燐酸ジメチルエステル (180mg、0.65mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で40分間置き、次に、0 に再冷却した。THF (2mL) 中の [4-(R)-(2-ホルミル-5-オキソ-ピロリジン-1-イル)-ブトキシ]-酢酸メチルエステル (約0.72mmol、手順1からの粗生成物) の溶液を、カニューレで添加した。反応を室温に温め、20時間置いた。次に、酢酸および水 (1:1、20mL) を添加し、混合物を EtOAc (3x20mL) で抽出した。合わせた有機相を、NaHCO₃ 飽和水溶液 (3x15mL) およびブライン (30mL) で洗浄し、次に、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0% 2%MeOH / CH₂Cl₂)、次に、分取薄層クロマトグラフィー (5%MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、(4-{(R)-2-[(E)-4-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-ブタ-1-エニル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸メチルエステル (106mg、40%) を得た。

30

【実施例 2】

【0032】

(4-{(R)-2-[(E)-4-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-ブタ-1-エニル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸

(4-{(R)-2-[(E)-4-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-ブタ-1-エニル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸メチルエステル (2.4mg、0.006mmol)、ウサギ肝臓エステラーゼ (1mg、134単位 / mg)、pH7.2 燐酸塩緩衝液 (2.5mL) およびアセトニトリル (0.1mL) の混合物を、室温で18時間攪拌した。次に、アセトニトリル (5mL) を添加し、混合物を真空下に濃縮乾固した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0% 10%MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、(4-{(R)-2-[(E)-4-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-ブタ-1-エニル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸 (1.1mg、47%) を得た。

40

【実施例 3】

【0033】

50

(4-{(R)-2-[4-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-ブチル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸メチルエステル

Pd/C (6mg、10wt%) を、メタノール (2mL) 中の (4-{(R)-2-[(E)-4-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-ブタ-1-エニル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸メチルエステル (59mg、0.14mmol) の溶液に添加した。反応混合物を排気し、水素 (3x) で再び満たし、次に、水素のバルーン下に室温で3.5時間撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、メタノール (5mL) で洗浄した。濾液を真空濃縮して、(4-{(R)-2-[4-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-ブチル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸メチルエステル (59mg、99%) を得た。

【実施例 4】

10

【0034】

(4-{(R)-2-[4-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-ブチル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸

(4-{(R)-2-[4-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-ブチル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸メチルエステル (8.1mg、0.02mmol)、ウサギ肝臓エステラーゼ (1mg、134単位/mg)、pH7.2 燐酸塩緩衝液 (3mL) およびアセトニトリル (0.1mL) の混合物を、室温で16.5時間撹拌した。HCl 水溶液 (0.5M、5mL) を添加し、混合物を CH₂Cl₂ (3x5mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮して、(4-{(R)-2-[(E)-4-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-ブタ-1-エニル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸 (1.6mg、20%) を得た。

20

【実施例 5】

【0035】

(4-{(R)-2-[4-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-ブチル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸メチルエステル

水素化硼素ナトリウム (4.1mg、0.11mmol) を、室温で、CH₂Cl₂ (1mL) 中の (4-{(R)-2-[4-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-ブチル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸メチルエステル (44mg、0.11mmol) の溶液に添加した。メタノール (3滴) を添加し、反応を室温で4.5時間撹拌した。HCl 水溶液 (0.5M、5mL) を添加し、混合物を CH₂Cl₂ (2x8mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0% 3%MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、(4-{(R)-2-[4-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-ブチル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸メチルエステル (9.1mg、21%) を得た。

30

【実施例 6】

【0036】

(4-{(R)-2-[4-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-ブチル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸

水酸化リチウム水溶液 (1.0N、0.04mL) を、室温で、THF (0.5mL) 中の (4-{(R)-2-[4-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-ブチル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸メチルエステル (15mg、0.036mmol) の溶液に添加した。1時間後、HCl 水溶液 (1.0N、3mL) を添加し、混合物を CH₂Cl₂ (3x5mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0% 3%MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、(4-{(R)-2-[4-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-ブチル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸 (6.3mg、43%) を得た。

40

【実施例 7】

【0037】

(4-{(R)-2-[(E)-4-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-ブタ-1-エニル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸メチルエステル

水素化硼素ナトリウム (4.3mg、0.11mmol) を、0 で、CH₂Cl₂ (1mL) 中の (4-{(R)-2-[(E)-4-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-ブタ-1-エニル]-5-オキソ-ピロリジン-1

50

-イル}-ブトキシ)-酢酸メチルエステル (42mg、0.10mmol) の溶液に添加した。メタノール (3滴) を添加し、反応を室温で3時間撹拌した。HCl水溶液 (0.5M、5mL) を添加し、混合物をCH₂Cl₂ (3x5mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0% 5%MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、(4-{(R)-2-[(E)-4-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-ブタ-1-エニル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸メチルエステル (31mg、73%) を得た。

【実施例 8】

【0038】

(4-{(R)-2-[(E)-4-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-ブタ-1-エニル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸 10

水酸化リチウム水溶液 (1.0N、0.04mL) を、室温で、THF (0.25mL) 中の (4-{(R)-2-[(E)-4-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-ブタ-1-エニル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸メチルエステル (16mg、0.039mmol) の溶液に添加した。1時間後、HCl水溶液 (0.5N、3mL) を添加し、混合物をEtOAc (2x5mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮して、(4-{(R)-2-[(E)-4-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-ブタ-1-エニル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}-ブトキシ)-酢酸 (15mg、97%) を得た。

【0039】

手順1

20

[4-(R)-(2-ホルミル-5-オキソ-ピロリジン-1-イル)-ブトキシ]-酢酸メチルエステル

段階1. (4-ヒドロキシ-ブトキシ)-酢酸メチルエステル

水素化ナトリウム (4.44g、油中60%分散物、111mmol) を、THF (200mL) 中の1,4-ブタンジオール (10.0g、111mmol) の溶液に添加した。室温で1時間撹拌した後、混合物を0に冷却し、メチルプロモメチルアセテート (10.82mL、114mmol) を添加し、反応を室温に温めた。16時間後、水 (100mL) を添加し、混合物をEtOAc (3x100mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2x100mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (20% 30%EtOAc / ヘキサン) によって精製して、(4-ヒドロキシ-ブトキシ)-酢酸メチルエステル (2.88g、16%) を無色油状物 30

【0040】

段階2. (4-ブromo-ブトキシ)-酢酸メチルエステル

トリフェニルホスフィン (5.59g、21.3mmol)、臭素 (1.1mL、21.5mmol) およびイミダゾール (1.41g、20.7mmol) を、窒素下に0で、CH₂Cl₂ (15mL) 中の (4-ヒドロキシ-ブトキシ)-酢酸メチルエステル (2.88g、17.8mmol) の溶液に順次に添加した。1時間後、混合物を塩基性アルミナで濾過し、5%EtOAc / ヘキサン (40mL) で濯いだ。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0% 20%EtOAc / ヘキサン) によって精製して、(4-ブromo-ブトキシ)-酢酸メチルエステル (2.02g、51%) を無色油状物として得た。 40

【0041】

段階3. {4-[(R)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-5-オキソ-ピロリジン-1-イル]-ブトキシ}-酢酸メチルエステル

水素化ナトリウム (192mg、油中60%分散物、4.8mmol) を、DMF (8mL) 中の5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-ピロリジン-2-オン (1.0g、4.4mmol) の溶液に添加した。室温で1時間撹拌した後、DMF (4mL) 中の (4-ブromo-ブトキシ)-酢酸メチルエステル (1.08g、4.8mmol) の溶液を添加した。得られた混合物を90で18時間加熱した。反応を室温に冷却し、次に、水 (75mL) を添加し、混合物をEtOAc (3x50mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0% 20%EtOAc / CH₂Cl₂) によって 50

精製して、出発物質および { 4- [(R) -2- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル) -5-オキソ-ピロリジン-1-イル] -プトキシ } -酢酸メチルエステルの混合物 758mg を得、さらに精製せずに次の段階に使用した。

【 0 0 4 2 】

段階 4 . [4- (R) -2-ヒドロキシメチル-5-オキソ-ピロリジン-1-イル] -プトキシ] -酢酸メチルエステル

テトラブチルアンモニウムフルオリド (3.0mL、THF 中 1.0M、3.0mmol) を、窒素下に 0 で、THF (3mL) 中の非純粋 { 4- [(R) -2- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル) -5-オキソ-ピロリジン-1-イル] -プトキシ } -酢酸メチルエステル (758mg、約 1.98mmol) の溶液に添加した。反応を室温に温め、18時間置いた。THF を真空除去し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (50mL) を添加し、混合物を CHCl₃ (2x30mL) で抽出した。合わせた有機相を、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0% 3%MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、[4- (R) -2-ヒドロキシメチル-5-オキソ-ピロリジン-1-イル] -プトキシ] -酢酸メチルエステル 188mg (2段階で 17%) を得た。

10

【 0 0 4 3 】

段階 5 . [4- (R) - (2-ホルミル-5-オキソ-ピロリジン-1-イル) -プトキシ] -酢酸メチルエステル

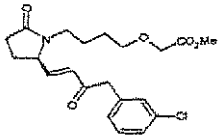
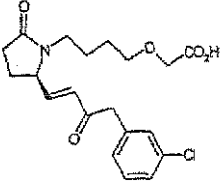
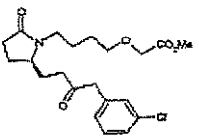
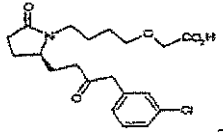
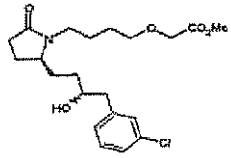
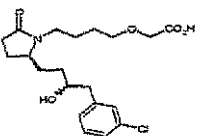
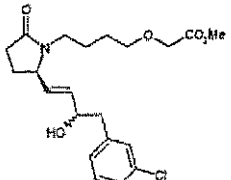
1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (412mg、2.15mmol) および DMSO (0.20mL、2.82mmol) を、ベンゼン (5mL) 中の [4- (R) -2-ヒドロキシメチル-5-オキソ-ピロリジン-1-イル] -プトキシ] -酢酸メチルエステル (185mg、0.72mmol) の溶液に添加した。混合物を 0 に冷却し、次に、ピリジニウムトリフルオロアセテート (153mg、0.79mmol) を添加した。反応を 0 で 15 分間、次に、室温で 2 時間置いた。溶液を油状物からデカントし、油状残渣をベンゼン (3x4mL) で洗浄した。合わせたベンゼン相を真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製せずに使用した。

20

【 0 0 4 4 】

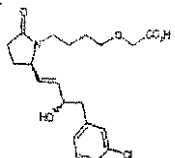
上記化合物のインビトロ活性を後述のように試験する。結果を次表に示す。

【表 1 - 1】

実施例 番号	構造	結合データ (IC ₅₀ : nM)			作用データ (EC ₅₀ : nM)							
		hEP2	hEP3D	hEP4	hFP	hEP1	hEP2	hEP3A	hEP4	hTP	hIP	hDP
1		NT	NT	NT	NA	723	NA	NA	61	NA	NA	NT
2		NA	NT	>10000	NA	NA	NA	>10000	NA	<10000	NA	NT
3		NT	NT	NT	NA	NA	NA	NA	>10000	>10000	NA	NT
4		NA	NT	3160	NA	NA	NA	NA	1722	>10000	NA	NT
5		NT	NT	NT	NA	>10000	NA	NA	1778	NA	NA	NT
6		NA	NT	562	NA	3808	NA	NA	192	>10000	NA	NT
7		NT	NT	NT	NA	NA	NA	NA	<10000	NA	NA	NT

【 0 0 4 5 】

【表 1 - 2】

8		NA	NA	30	NA	NA	NA	NA	11	>10000	NA	NT
	NA= 不活性											
	NT = 試験せず											

【 0 0 4 6 】

ヒト組換えEP₁、EP₂、EP₃、EP₄、FP、TP、IPおよびDP受容体：安定トランスフェクタント

10

20

30

40

50

ヒトEP₁、EP₂、EP₃、EP₄、FP、TP、IPおよびDP受容体をコードするプラスミドを、それぞれをコードする配列を真核細胞発現ベクターpCEP4 (Invitrogen) にクローニングすることによって調製した。pCEP4ベクターは、EBウイルス (EBV) 複製起点を有し、それによりEBV核抗原 (EBNA-1) を発現する霊長類細胞系においてエピソーム複製することができる。pCEP4ベクターはハイグロマイシン耐性遺伝子をも有し、これは真核細胞選抜に用いられる。安定トランスフェクションに使用した細胞は、EBNA-1タンパク質をトランスフェクトし、EBNA-1タンパク質を発現するヒト胚性腎細胞 (HEK-293) であった。このHEK-293-EBNA細胞 (Invitrogen) を、ジェネティシン (G418) 含有培地中で増殖させてEBNA-1タンパク質の発現を維持した。HEK-293細胞は、10%ウシ胎仔血清 (FBS)、250 µg/ml G418 (Life Technologies) および200 µg/ml ゲンタマイシンまたはペニシリン/ストレプトマイシンを含有するDMEM中で増殖させた。安定トランスフェクタントの選抜は、200 µg/ml ハイグロマイシンを用いて行い、この最適濃度は、予め行ったハイグロマイシン死滅曲線の実験により決定した。

10

20

30

40

50

【0047】

トランスフェクションを行うために、10 cmプレート上で細胞を50~60%コンフルエントに増殖させた。各ヒトプロスタノイド受容体用のcDNAインサートを組み込んだプラスミドpCEP4 (20 µg) を、250 mM CaCl₂ 500 µlに加えた。HEPES緩衝塩類液×2 (2×HBS、280 mM NaCl、20 mM HEPES酸、1.5 mM Na₂HPO₄、pH 7.05~7.12) を次いで室温でボルテックスを続けながら滴下して、総量500 µlとした。30分後、その混合物にDMEM 9 mlを加えた。次いで、そのDNA/DMEM/リン酸カルシウム混合物を細胞に加えた。細胞は予め10 mlのPBSで濯いでおいた。次いで、細胞を、加湿95%空気/5%CO₂中で37℃で5時間インキュベートした。次いで、リン酸カルシウム溶液を除去し、細胞を、DMEM中10%グリセロールで2分間処理した。次いで、グリセロール溶液を、10%FBS含有DMEMで取り替えた。細胞を一晩インキュベートし、培地を、250 µg/mlのG418およびペニシリン/ストレプトマイシンを含有するDMEM/10%FBSで取り替えた。翌日に、ハイグロマイシンBを終濃度200 µg/mlで加えた。

【0048】

トランスフェクションから10日後、ハイグロマイシンB耐性クローンを個別に選抜し、24ウェルプレートの各ウェルに移した。コンフルエンスになったら、各クローンを6ウェルプレートの1つのウェルに移し、次いで10 cm皿に広げた。細胞を使用するまで、連続したハイグロマイシン選抜下に維持した。

【0049】

ラジオリガンド結合

ネコまたはヒト受容体で安定トランスフェクトした細胞について調製した細胞膜フラクションに対し、ラジオリガンド試験を次のように行った。TME緩衝液で洗った細胞をプラスチック底から掻き取り、Brinkman PT10/35ポリトロンを用いて30秒間ホモジナイズした。遠心管内で、要すればTME緩衝液を加えて、体積を40 mlとした。TMEは、50 mM TRIS塩基、10 mM MgCl₂、1 mM EDTAから成り、1 N-HClの添加によりpHを7.4とする。細胞ホモジネートを、Beckman Ti-60またはTi-70ローターを用いて4℃で20~25分間、19000 rpmで遠心した。次いで、ペレットをTME緩衝液に再懸濁させて、タンパク質の終濃度を1 mg/mlとした (Bio-Radアッセイにより測定)。100 µlまたは200 µlの体積でラジオリガンド結合アッセイを行った。

【0050】

[³H] (N)PGE₂ (比放射能165 Ci/ミリモル) の結合を、二重に、そして少なくとも3つの異なる実験として測定した。インキュベーションを25℃で60分間行い、氷冷50 mM TRIS-HCl (4 ml) を加えて停止し、次いでWhatman GF/

Bフィルターで手早く濾過し、セルハーベスター（Brandel）内で更に3回、4 mlでの洗浄を行った。終濃度2.5または5 nMの $[^3\text{H}]\text{PGE}_2$ を用いて競合試験を行い、 10^{-5} M非標識 PGE_2 を用いて非特異的結合を測定した。

【0051】

一過性トランスフェクタントに対するラジオリガンド結合のために、細胞膜フラクションを次のように調製した。COS-7細胞をTME緩衝液で洗い、フラスコ底から掻き取り、Brinkman PT10/35ポリトロンを用いて30秒間ホモジナイズした。TME緩衝液を加えて、遠心管内での終体積を40 mlとした。TMEの組成は、100 mM TRIS塩基、20 mM MgCl_2 、2 M EDTAであり、10 N-HClを加えてpHを7.4とする。

10

【0052】

細胞ホモジネートを、Beckman Ti-60ローターを用いて4で20分間、19000 rpmで遠心した。得られたペレットをTME緩衝液に再懸濁させて、タンパク質の終濃度を1 mg/mlとした（Bioradアッセイにより測定）。ラジオリガンドアッセイを、200 μl の体積で行った。

【0053】

EP₃D受容体における $[^3\text{H}]\text{PGE}_2$ （比放射能165 Ci/ミリモル）の結合、およびTP受容体における $[^3\text{H}]\text{-SQ29548}$ （比放射能41.5 Ci/ミリモル）の結合を、二重に、そして少なくとも3つの異なる実験として測定した。ラジオリベルした PGE_2 はAmershamから購入し、ラジオリベルしたSQ29548はNew England Nuclearから購入した。インキュベーションを25で60分間行い、氷冷50 mM

20

TRIS-HCl（4 ml）を加えて停止し、次いでWhatman GF/Bフィルターで手早く濾過し、セルハーベスター（Brandel）内で更に3回、4 mlでの洗浄を行った。終濃度2.5もしくは5 nMの $[^3\text{H}]\text{PGE}_2$ または10 nMの $[^3\text{H}]\text{-SQ29548}$ を用いて競合試験を行い、10 μM の各非標識プロスタノイドを用いて非特異的結合を測定した。いずれのラジオリガンド結合試験についても、合意の基準は>50%特異的結合、および500～1000の排除可能カウントまたはそれ以上であった。

【0054】

眼圧に対する本発明化合物の作用を次のように試験し得る。0.1%のポリソルベート80および10 mM TRIS塩基を含んで成る賦形剤中に、所望の濃度で化合物を配合する。眼表面に25 μl を投与することによってイヌを処置し、反対側の眼には賦形剤を対照として投与する。眼圧を、圧平眼圧測定法によって測定する。正常眼圧のイヌ（n=8）において、（4-（（R）-2-（（E）-4-（3-クロロフェニル）-3-ヒドロキシ-ブタ-1-エニル）-5-オキソ-ピロリジン-1-イル）-ブトキシ）-酢酸〔実施例8〕（0.1%）を1日1回局所投与したところ、4.9 mmHg（26.6%）という、ベースラインからの最大IOP降下が、52時間後において見られた。最大の眼表面充血スコアは1.5であった（26、50および52時間後において1.5）。

30

【0055】

本発明の化合物は、哺乳動物（例えばヒト）の上昇した眼圧を降下するのに有用であり、また、プロスタグランジン類似体に応答しうる他の疾患および症状の処置、例えば、緑内障；心臓血管疾患、例えば、急性心筋梗塞、血栓症、高血圧症、肺高血圧症、虚血性心疾患、鬱血性心不全および狭心症；肺-呼吸器疾患；胃腸疾患；生殖器疾患およびアレルギー性疾患；骨粗鬆症およびショックの処置に有用である。

40

【0056】

先の記載は、本発明を実施するのに使用しうる特定の方法および組成物を説明するものであり、考えられる最良の様式を示すものである。しかし、所望の薬理学的特性を有する他の化合物を同様の方法で製造することができ、開示した化合物を種々の出発化合物から種々の化学反応によって得ることもできることは、当業者に明らかである。同様に、種々の医薬組成物を製造し、使用して、実質的に同じ結果を得ることもできる。従って、本文における先の記載がいかに詳細なものであっても、それは全般的範囲を限定するものと解

50

すべきでなく、むしろ、本発明の範囲は、特許請求の範囲の法的解釈によってのみ制限されるものとする。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US2004/016516		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D207/26 C07D403/12 A61K31/4015 A61P27/06		
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) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/007941 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30 January 2003 (2003-01-30) claim 1 examples 2,3	11,13
Y		1-10,12, 14-22
Y	WO 00/38667 A (ALCON LAB INC ; KLIMKO PETER G (US); SHARIF NAJAM A (US); GRIFFIN BREN) 6 July 2000 (2000-07-06) claims page 14; table 1	1-22
Y	WO 02/102389 A (ALLERGAN INC) 27 December 2002 (2002-12-27) claims page 31 - page 34	1-22
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 September 2004		Date of mailing of the international search report 29/09/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

●/US2004/016516

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/46140 A (KE HUAZHU ; PFIZER PROD INC (US); CAMERON KIMBERLY O KEEFE (US); LEFKE) 28 June 2001 (2001-06-28) claim 8 examples -----	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/016516

Box 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-10, 14-22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 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 additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent-family members

International Application No.

PCT/US2004/016516

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03007941	A	30-01-2003	BR 0211167 A	10-08-2004
			CA 2451393 A1	30-01-2003
			WO 03007941 A1	30-01-2003
			EP 1408961 A1	21-04-2004
			US 2003064964 A1	03-04-2003
WO 0038667	A	06-07-2000	AU 2211700 A	31-07-2000
			WO 0038667 A2	06-07-2000
			US 6545045 B1	08-04-2003
WO 02102389	A	27-12-2002	US 2003027853 A1	06-02-2003
			US 6538018 B1	25-03-2003
			CA 2450466 A1	27-12-2002
			EP 1395263 A1	10-03-2004
			WO 02102389 A1	27-12-2002
			US 2003144254 A1	31-07-2003
			US 2004102499 A1	27-05-2004
WO 0146140	A	28-06-2001	AT 250575 T	15-10-2003
			AU 1293101 A	03-07-2001
			AU 763983 B2	07-08-2003
			AU 7239300 A	28-06-2001
			BG 106882 A	28-02-2003
			BR 0016560 A	10-09-2002
			CA 2329678 A1	22-06-2001
			CN 1413190 T	23-04-2003
			CZ 20022048 A3	17-03-2004
			DE 60005471 D1	30-10-2003
			DE 60005471 T2	22-04-2004
			DK 1110949 T3	24-11-2003
			EE 200200355 A	15-10-2003
			EP 1110949 A1	27-06-2001
			ES 2204458 T3	01-05-2004
			HU 0005001 A2	28-12-2001
			WO 0146140 A1	28-06-2001
			JP 2001181210 A	03-07-2001
			NO 20022925 A	18-06-2002
			PL 356662 A1	28-06-2004
			PT 1110949 T	31-12-2003
			SK 8552002 A3	11-09-2003
			TR 200201643 T2	21-11-2002
			US 2001047105 A1	29-11-2001
			US 2002040149 A1	04-04-2002
			ZA 200007694 A	20-06-2002

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 デイビッド・ダブリュー・オールド

アメリカ合衆国 9 2 6 2 0 カリフォルニア州アーヴィン、タイピー・ウェイ 1 3 7 7 1 番

(72)発明者 ダニー・タン・ディン

アメリカ合衆国 9 2 8 4 0 カリフォルニア州ガーデン・グローブ、カレッジ・アベニュー 1 1 5 3 1 番

(72)発明者 ロバート・エム・パーク

アメリカ合衆国 9 2 6 5 1 カリフォルニア州ラゲーナ・ビーチ、セリトス・ドライブ 1 3 3 7 番

F ターム(参考) 4C069 AB12 BB02 BB16 BC12

4C086 AA01 AA02 AA03 DA05 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA33 ZC12