

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 405/00	5 0 2 K	7419-4H		
	5 0 3 K	7419-4H		
	5 0 4 K	7419-4H		
A 6 1 K 31/557	A B E	9454-4C		
	A B F	9454-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 6 F D (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-235903

(22) 出願日 平成5年(1993)8月30日

(71) 出願人 592060271

株式会社アールテック・ウエノ

大阪府大阪市中央区高麗橋2丁目4番8号

(72) 発明者 上野 隆司

兵庫県西宮市美作町7-29

(72) 発明者 小田 富雄

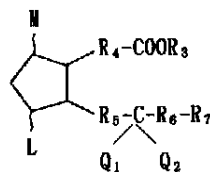
兵庫県三田市すずかけ台1-29-B-203

(74) 代理人 弁理士 小田島 平吉 (外1名)

(54) 【発明の名称】 生化学的拮抗および疾患処置剤

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 一般式



[例えば、13, 14-ジヒドロ-15-デヒドロキシ-17, 17-ジフルオロ-PGE₁メチルエステル]で示されるプロスタグランジン化合物。

【効果】 この化合物は、アレルギー疾患処置剤、炎症疾患処置剤、抗ヒスタミン剤、気管拡張剤などとして有用である。

【特許請求の範囲】

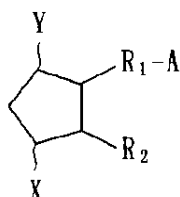
【請求項1】 15-デヒドロキシ-プロスタグランジン化合物を有効成分とする、アレルギー疾患および炎症疾患処置剤。

【請求項2】 15-デヒドロキシ-プロスタグランジン化合物を有効成分とする、抗ヒスタミン剤。

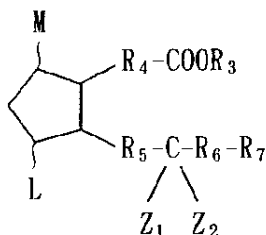
【請求項3】 15-デヒドロキシ-プロスタグランジン化合物を有効成分とする、気管拡張剤。

【請求項4】 15-デヒドロキシ-プロスタグランジン化合物が、式(I)

【化1】



(I)



(II)

〔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(但し、LおよびMの基の内少なくとも1つは水素以外の基であり、5員環は少なくとも1つの2重結合を有していてもよい)、Z₁およびZ₂は水素原子、ハロゲンまたは低級アルキル(但し、Z₁およびZ₂の少なくとも1つはハロゲン)、R₃は水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、単環性アリール基、単環性アリール低級アルキル基もしくは、単環性アロイル低級アルキル基、R₄は二価の飽和または不飽和、炭素数4～8の脂肪族炭化水素残基、R₅は二価の飽和または不飽和、低級脂肪族炭化水素残基、R₆は単結合または二価の飽和または不飽和、低級脂肪族炭化水素残基、R₇は低級アルキル基、非置換または低級アルキル置換低級シクロアルキル基、非置換またはハロゲンもしくはハロ低級アルキルで置換された単環性アリール基、非置換またはハロゲンもしくはハロ低級アルキルで置換された単環性アリールオキシ基を意味する〕で示される化合物またはR₃が水素原子の場合その塩類。

【請求項6】 Z₁および/またはZ₂がふっ素原子であ

る、請求項5に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、15-デヒドロキシ-プロスタグランジン化合物の新用途および特定の新規化合物に関する。

【0002】

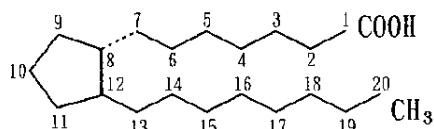
【従来の技術】今日、アレルギーや炎症疾患において、ヒスタミンがケミカルメディエーターの1つであることは広く知られており、現在、アレルギーや炎症疾患の処置としては、いわゆる抗ヒスタミン剤が広く用いられている。

【0003】一方、プロスタグランジン類(以後プロスタグランジンはPGとして示す)はひとおよび他の哺乳類の組織または器官に含有され、広範囲の生理学的活性を示す有機カルボン酸の1群である。天然に存在するPG類は一般的な構造特性として、プロスタ酸骨格を有する。

【0004】

【化3】

(α鎖)



(A)

(ω鎖)

【0005】一方幾つかの合成類似体は修飾された骨格を持っている。天然PG類は5員環の構造特性によって、PGA類、PGB類、PGC類、PGD類、PGE類、PGF類、PGG類、PGH類、PGI類およびPGJ類に分類され、さらに鎖部分が、不飽和および酸化の存在および不存在によっても

下付1... 13, 14-不飽和-15-OH

下付2... 5, 6-および13, 14-ジ不飽和-15-OH

下付3... 5, 6-, 13, 14-および17, 18-トリ不飽和-15-OH

として、分類される。

【0006】さらに、PGF類は9位の水酸基の配置によって α 、(水酸基がアルファ配置である)および β (水酸基がベータ配置である)に分類される。

【0007】いわゆる天然型PG類の15位の水酸基が存在しない15-デヒドロキシ-PG化合物の一群に眼圧下降作用を有することが知られている(WO91/13869)。また、15位の水酸基が存在せず、16位にオキシ基を有する15-デヒドロキシ-16-オキソ-PG化合物がアレルギーや炎症などに有効であることが記載されている(特開平4-330015)。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】この発明者は新規な化合物を含め15位および16位に水酸基あるいはオキシ基を有さない15-デヒドロキシ-PG化合物の新用途に関し、研究を続けた結果、これらの化合物がヒスタミンに対し、すぐれた拮抗作用を有することから、アレルギー疾患あるいは炎症疾患の処置に有用であることを見出し、この発明を完成したのである。

【0009】

【発明の構成】すなわち、この発明は15-デヒドロキシ-PG化合物を有効成分とする、アレルギー疾患処置剤、炎症疾患処置剤、抗ヒスタミン剤、気管拡張剤および新規な15-デヒドロキシ-PG化合物を提供するものである。

【0010】アレルギー疾患は、アレルギー反応、すなわち一定の細胞内で特異物質(抗原またはアレルゲン。例えば花粉、穀類、じんあい、動物性空気運搬物質、食物、薬剤、治療血清、細菌およびその産生物質等)に対する抗体ができ、再びその物質に出会ったとき起こる反応が生体に防御的でなく有害に作用する反応に基づく疾患である。これには、枯草熱(季節性鼻カタル、血管運動性鼻炎)、気管支ぜん息、血清病、血清ショック、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性胃炎、アレルギー性関節炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性下痢、アレルギー性喉頭炎、アレルギー性紫斑病、アレルギー性神経炎、アレルギー性肉芽腫、アレルギー性脳脊髄炎、アレルギー性肺炎、アレルギー性腎炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性ぜん息、アレルギー性湿疹等が含まれ

る。

【0011】さらに本発明においては自己の組織を構成する成分に反応する抗体が産生されることにより、自己の細胞に対して組織障害を起こすいわゆる自己免疫疾患を包含する。これには慢性関節リウマチ(RA)、全身性エリテマトーデス(SLE)、全身性進行性硬化症(PSS)、橋本病、シェーグレン症候群、甲状腺機能亢進症、筋無力症候群、パーチエット病が含まれる。

【0012】炎症疾患は、炎症反応、すなわち生体の局所に臓器組織の機能または構造の動的平衡を破るような刺激(物理学的、化学的、微生物その他の寄生による刺激)が加わったとき起る循環障害、滲出、変性、過形成などからなる病変群であって、その徴候は紅潮、発熱、疼痛、腫張、機能障害である。これには結膜炎、虹彩炎、ぶどう膜炎、中心性網膜炎、外耳炎、急性化膿性中耳炎、乳様突起炎、内耳炎、慢性鼻炎、急性鼻炎、副鼻腔炎、喉頭炎、扁桃炎、慢性気管支炎、急性細気管支炎、大葉性肺炎、小葉性肺炎、原発性異型肺炎、乾性肋膜炎、湿性肋膜炎、縦隔洞炎、急性リウマチ性心内膜炎、細菌性心内膜炎、血栓性静脈炎、多発性動脈炎、急性腎炎、慢性腎炎、膀胱炎、腎周囲炎、口内炎、食道炎、急性胃炎、慢性胃炎、潰瘍性大腸炎、急性虫垂炎、慢性肝炎、急性肝炎、細胆肝炎、胆のう炎、慢性膵炎、急性膵炎、慢性腹膜炎、急性腹膜炎、甲状腺炎、接触皮膚炎、急性出血性脳炎、化膿性髄膜炎、視束脊髄炎、酒精性多発性神経炎、糖尿病性多発性神経炎、多発性筋炎、化骨性筋炎、変質性関節炎、リウマチ様関節炎、肩甲関節周囲炎、変形性肩炎等が含まれる。

【0013】ヒスタミンは、種々の組織の存在するが大部分が肥満細胞および好塩基球に含まれ、非免疫刺激(外傷、毒素、ある種の化合物例えば化合物48/80)または免疫刺激に応じて遊離され、かゆみ、浮腫、発赤、気管支収縮等のアレルギー症状を生じ、胃酸分泌を刺激する物質である。

【0014】気管支平滑筋は、ヒスタミン受容体およびロイコトリエン受容体の刺激により収縮する。また、副交感神経を刺激すると末梢からアセチルコリンが放出され、平滑筋表面のコリン受容体と結合して収縮する。交感神経を刺激すると末梢からノルアドレナリンが、副腎髄質からアドレナリンが放出され、平滑筋の β 受容体を刺激して弛緩させるが、 α 受容体の刺激は収縮を起す。上記収縮機構を直接または間接に妨害作用をもつ薬物はすべて気管支拡張薬の概念に含まれるとされている。

【0015】この発明において、「処置」の語は、予防、治療、軽減、悪化防止または悪化の軽減を含めたあらゆる疾患の管理を包含する。

【0016】この発明において、15-デヒドロキシ-PG化合物とは、不飽和結合(2重または3重結合)の存在または不存在に関係なくプロスタノ酸骨格の15および16位に水酸基およびオキシ基を持たないあらゆる

プロスタグランジン誘導体を含む。この発明の15-デヒドロキシ-PG化合物の命名に際しては式(A)に示したプロスタ酸の番号を用いる。

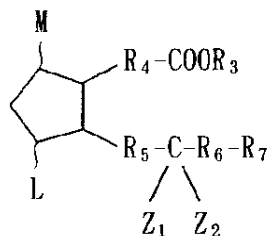
【0017】前記式(A)はC-20の基本骨格のものであるが、本発明では炭素数がこれによって限定されるものではない。即ち、基本骨格を構成する炭素の番号はカルボン酸を1とし5員環に向って順に2~7までを α 鎖上の炭素に、8~12までを5員環の炭素に、13~20までを ω 鎖上に付しているが、炭素数が α 鎖上で減少する場合、2位から順次番号を末梢し、 α 鎖上で増加する場合2位にカルボキシル基(1位)に代わる置換基がついたものとして命名する。同様に、炭素数が ω 鎖上で減少する場合、20位から炭素の番号を順次減じ、 ω 鎖上で増加する場合、21番目以後の炭素原子は置換基として命名する。また、立体配置に関しては、特にことわりのないかぎり、上記基本骨格の有する立体配置に従うものとする。

【0018】従って、 ω 鎖に5個の炭素原子を有し、その末端にフェニルが置換する場合は15-デヒドロキシ-18, 19, 20-トリノル-17-フェニル-PG類と、 ω 鎖に10個の炭素原子を有する場合は15-デヒドロキシ-20-エチル-PG類と命名する。

【0019】上記式は最も典型的な配位である特定配置を示すが、この明細書において、特にことわらない限り化合物は上記の配置を有するものとする。

【0020】一般に、PGD類、PGE類およびPGF類は9位および/または11位の炭素上にヒドロキシ基を有するが、この発明では15-デヒドロキシ-16-オキソPG化合物は9位および/または11位にヒドロキシ以外の基を有するPG類をも含む。このようなPG類は9-デヒドロキシ-9-置換PG類または11-デヒドロキシ-11-置換PG類と命名する。また、ヒドロキシ基の代わりに水素原子を有する場合は、単に9-デヒドロキシ-PG類または11-デヒドロキシ-PG類と命名する。

【0021】前述のように、この発明の化合物の命名はプロスタ酸骨格に基づいて行うが、これをIUPACに基づいて命名することも可能である。両命名法による化合物の命名の例は実施例中に記載する。この発明にお



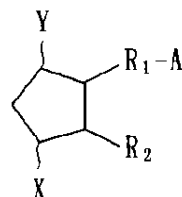
【0027】[式中、LおよびMは水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、またはオキソ(但し、LおよびMの基の内少なくとも1つは水素以外の基であり、5員環は少なくとも1つ

いて用いられる15-デヒドロキシ-PG化合物は15および16位に水酸基およびオキソ基を持たないあらゆるPG誘導体であり得、これらは飽和体でもよく、さらに例えば5-6位、13-14位あるいは18-19位に2重結合を有し得る。また、13-14位が飽和している13, 14-ジヒドロ体も含まれる。さらに14, 15位に2重結合を有する13, 14-デヒドロ体も含まれる。この発明に用い得る化合物の代表的な例は、15-デヒドロキシ-PGA、15-デヒドロキシ-PGD、15-デヒドロキシ-PGE、15-デヒドロキシ-PGFおよびこれらの13, 14-ジヒドロ体または14, 15-デヒドロ体並びにそれらの置換体および誘導体である。

【0022】この発明に使用される好ましい化合物は式(I)

【0023】

【化4】



【0024】[式中、XおよびY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(但し、XおよびYの基の内少なくとも1つは水素以外の基であり、5員環は少なくとも1つの2重結合を有していてもよい)、Aは-CH₂OH、-COH₂OH、-COOHまたはその官能性誘導体、R₁は二価の飽和または不飽和、低~中級脂肪族炭化水素残基、R₂は非置換またはハロゲンで置換された、飽和または不飽和、低~中級脂肪族炭化水素残基(但し、低~中級脂肪族炭化水素残基の末端に低級アルコキシ、シクロ(低級)アルキル基、アリール基またはアリールオキシ基が置換していてもよい)]を有する。

【0025】また、この発明は一般式

【0026】

【化5】

の2重結合を有していてもよい)、Z₁およびZ₂は水素原子、ハロゲンまたは低級アルキル(但し、Z₁およびZ₂の少なくとも1つはハロゲン)、R₃は水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、単環性アリール

基、単環性アリール低級アルキル基もしくは、単環性アロイル低級アルキル基、 R_4 は二価の飽和または不飽和、炭素数4～8の脂肪族炭化水素残基、 R_5 は二価の飽和または不飽和、低級脂肪族炭化水素残基、 R_6 は単結合または二価の飽和または不飽和、低級脂肪族炭化水素残基、 R_7 は低級アルキル基、非置換または低級アルキル置換低級シクロアルキル基、非置換またはハロゲンもしくはハロ低級アルキルで置換された単環性アリール基、非置換またはハロゲンもしくはハロ低級アルキルで置換された単環性アリールオキシ基を意味する]で示される化合物または R_3 が水素原子の場合その塩類である。

【0028】上記式中、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 および R_6 における「不飽和」の語は、主鎖または側鎖の炭素原子間の結合として、少なくとも1つまたはそれ以上の2重結合および／または3重結合を孤立、分離または連続して含むことを意味する。通常の命名法に従って、連続する2つの位置間の不飽和は若い方の位置番号を表示することにより示し、連続しない2つの位置間の不飽和は両方の位置番号を表示して示す。好ましい不飽和は、2位の2重結合、5位の2重結合または3重結合、13位の2重結合および14位の2重結合である。

【0029】「低～中級脂肪族炭化水素」の語は、炭素数1～14の直鎖または分枝鎖[ただし、側鎖は炭素数1～3のものが好ましい]を有する炭化水素を意味し、好ましくは R_1 の場合炭素数2～8の炭化水素であり、 R_2 の場合炭素数2～12の炭化水素である。

【0030】「ハロゲン」の語は、ふっ素、塩素、臭素およびよう素を包含する。

【0031】「低級」の語は、特にことわりのない限り炭素原子数1～6を有する基を包含するものである。

【0032】「低級アルキル」の語は、炭素原子数1～6の直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素基を包含し、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、セブチル、ペンチルおよびヘキシルを含む。

【0033】「低級アルコキシ」の語は、低級アルキルが上述と同義である低級アルキル-O-を意味する。

【0034】「ヒドロキシ(低級)アルキル」の語は、少なくとも1つのヒドロキシ基で置換された上記のようなアルキルを意味し、例えばヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチルおよび1-メチル-1-ヒドロキシエチルである。

【0035】「低級アルカノイルオキシ」の語は、式 $RCO-O-$ (ここで、 $RCO-$ は上記のような低級アルキルが酸化されて生じるアシル、例えばアセチル)で示される基を意味する。

【0036】「シクロ(低級)アルキル」の語は、上記のような低級アルキル基が閉環して生ずる基を意味する。

【0037】「アリール」の語は、置換されていてもよい芳香性炭素環または複素環基(好ましくは単環性の基)を包含し、例えばフェニル、トリル、キシリルおよびチエニルを含む。置換基としては、ハロゲン、ハロゲン置換低級アルキル基(ここで、ハロゲン原子および低級アルキル基は前記の意味)が含まれる。

【0038】「アリールオキシ」の語は、式 $ArO-$ (ここで、 Ar は上記のようなアリール基)で示される基を意味する。

【0039】 A で示されるカルボキシル基の「官能性誘導体」の語は、塩(好ましくは、医薬上許容し得る塩)、エステルおよびアミド類を含む。

【0040】適当な「医薬上許容し得る塩」としては、慣用される非毒性塩を含み、無機塩基との塩、例えばアルカリ金属塩(ナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(カルシウム塩、マグネシウム塩等)、アンモニウム塩、有機塩基との塩、例えばアミン塩(例えばメチルアミン、ジメチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ベンジルアミン塩、ペペリジン塩、エチレンジアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス(ヒドロキシメチルアミノ)エタン塩、モノメチル-モノエタノールアミン塩、リジン塩、プロカイン塩、カフェイン塩等)、塩基性アミノ酸塩(例えばアルギニン塩、リジン塩等)テトラアルキルアンモニウム塩等があげられる。これらの塩類は、例えば対応する酸および塩基から常套の方法によってまたは塩交換によって製造し得る。

【0041】エステルの例としては、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、セブチルエステル、ペンチルエステル、1-シクロプロピルエチルエステル等の低級アルキルエステル、ビニルエステル、アリルエステル等の低級アルケニルエステル、エチニルエステル、プロピニルエステル等の低級アルキニルエステル、ヒドロキシエチルエステルのようなヒドロキシ(低級)アルキルエステル、メトキシメチルエステル、1-メトキシエチルエステル等の低級アルコキシ(低級)アルキルエステルのような脂肪族エステルおよび例えばフェニルエステル、トシルエステル、セブチルフェニルエステル、サリチルエステル、3,4-ジメトキシフェニルエステル、ベンズアミドフェニルエステル等の所望により置換されたアリールエステル、ベンジルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル等のアリール(低級)アルキルエステルがあげられる。

【0042】アミドとしては、メチルアミド、エチルアミド、ジメチルアミド等のモノもしくはジ低級アルキルアミド、アニリド、トルイジド等のアリールアミド、メチルスルホニルアミド、エチルスルホニルアミド、トリルスルホニルアミド等のアルキルもしくはアリールスル

Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.