

(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2005-533082

(P2005-533082A)

(43) 公表日 平成17年11月4日(2005.11.4)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C O 7 6
A 6 1 K 9/06	A 6 1 K 9/06	4 C O 8 4
A 6 1 K 9/08	A 6 1 K 9/08	4 C O 8 6
A 6 1 K 9/10	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 9/20	A 6 1 K 9/20	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 13 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-516732 (P2004-516732)	(71) 出願人	597011463
(86) (22) 出願日	平成15年6月27日 (2003. 6. 27)		ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成17年2月9日 (2005. 2. 9)		スイス国、4 0 5 6 バーゼル、リヒトシ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/006850		ュトラーセ 3 5
(87) 国際公開番号	W02004/002399	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開日	平成16年1月8日 (2004. 1. 8)		弁理士 青山 稔
(31) 優先権主張番号	02014412.7	(74) 代理人	100067035
(32) 優先日	平成14年6月28日 (2002. 6. 28)		弁理士 岩崎 光隆
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100064610
			弁理士 中嶋 正二
		(74) 代理人	100072730
			弁理士 小島 一晃
		(72) 発明者	ヴォルフガング・フレストル
			スイス、ツェーハー 4 0 5 1 バーゼル、
			ホルバインシュトラーセ 1 8 / 3 番
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 近視の治療のための G A B A - C レセプターアンタゴニストの使用

(57) 【要約】

本発明は、近視の処置のための医薬の製造における、G A B A - C - アンタゴニストの使用に関する。

【特許請求の範囲】

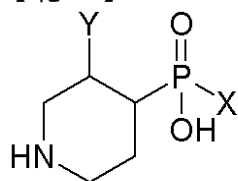
【請求項 1】

近視の処置のための医薬の製造における、GABA-Cレセプターアンタゴニストの使用。

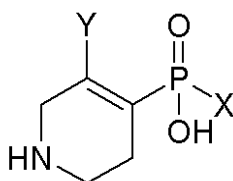
【請求項 2】

該GABA-Cアンタゴニストが一般式 I および一般式 II

【化 1】



I



II

10

〔式中、Xは水素、所望によりハロゲンで置換されていてもよいアルキル基、またはヒドロキシアルキル基であり、

Yは水素、ハロゲン、または所望によりハロゲン、ニトリルもしくはNO₂で置換されていてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはアシル基であり、一般式 I において、Yはまた所望によりハロゲン、ニトリルまたはNO₂で置換されていてもよいアルコキシ基であり得る。〕

20

で示される化合物から選択される、請求項 1 記載の使用。

【請求項 3】

該GABA-CレセプターアンタゴニストがGABA-Bレセプターに実質的に不活性である、請求項 1 - 2 のいずれかに記載の使用。

【請求項 4】

近視の処置が、特に眼の異常な軸方向増殖の抑制、より特には近視(近眼)の発症の抑制、特に近視の発症の抑制および/または予防を意味する、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 5】

該GABA-Cアンタゴニストをヒトの眼に局所投与する、請求項 1 - 4 のいずれかに記載の使用。

30

【請求項 6】

有効量のGABA-C-アンタゴニストを処置を必要とする患者に投与することを含む、近視を処置する方法。

【請求項 7】

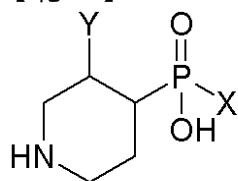
該GABA-Cレセプターアンタゴニストを静脈内に、例えば、注射用溶液または懸濁液の形で、経腸的に、好ましくは経口で、例えば、錠剤またはカプセルの形で、または局所的に、例えば、眼に、例えば、点眼、ジェルまたは軟膏の形で投与する、請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

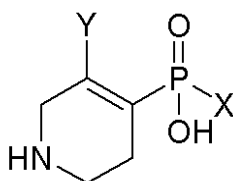
該GABA-Cアンタゴニストが、一般式 I または II

40

【化 2】



I



II

50

〔式中、Xは水素、所望によりハロゲンで置換されていてもよいアルキル基、またはヒドロキシアルキル基であり、

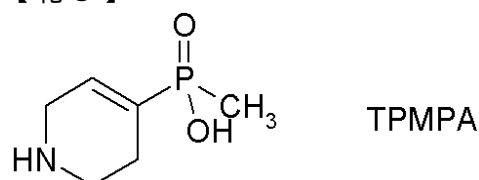
Yは水素、ハロゲン、または所望によりハロゲン、ニトリルもしくは NO_2 で置換されていてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはアシル基であり、一般式Iにおいて、Yはまた所望によりハロゲン、ニトリルまたは NO_2 で置換されていてもよいアルコキシ基であり得る。〕

で示される化合物から選択される、請求項6記載の方法。

【請求項9】

該GABA-CアンタゴニストがTPMPA

【化3】



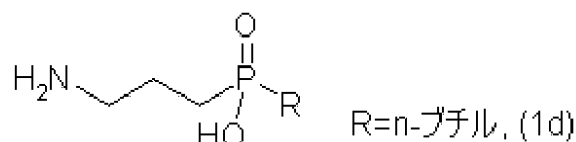
10

である、請求項6記載の方法。

【請求項10】

該GABA-Cアンタゴニストが化合物1d:

【化4】



20

である、請求項6記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、近視の治療のための医薬の製造におけるGABA-C-アンタゴニストの使用、および有効量のGABA-C-アンタゴニストを、治療を必要とする患者に投与することを含む、近視を処置する方法に関する。

30

【0002】

本明細書での使用において、近視の処置は、特に眼の異常な軸方向増殖(axial growth)の抑制、より特には近視(近眼)の発症の抑制、特に近視の発症の抑制および/または予防を意味する。

【0003】

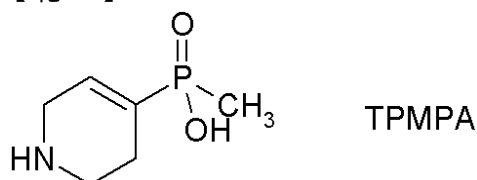
US5,385,939(Laties & Stone)は、GABA-Bアンタゴニストである2-ヒドロキシ-サクロフェンを有効量で投与することを含む、動物の眼の軸方向増殖を抑制する方法を記載している。ファクロフェン、5-アミノ吉草酸、3-アミノプロピル(ジエトキシメチル)ホスフィン酸、3-アミノプロピル(n-ヘキシル)ホスフィン酸および3-アミノプロピルホスホン酸のような他のGABA-B-アンタゴニストが、適当なGABA-B-アンタゴニストとして特記されている。

40

【0004】

WO98/58939は、選択的GABA-CアンタゴニストとしてTPMPAを記載しており、該化合物は認知能改善活性を示すと考えられている。

【化 1】



【0005】

US 5,627,169 は、視覚過程において重要な役割を担い得る選択的 GABA-R
H O レセプターアンタゴニスト、すなわち TPMPA を記載している。

10

【0006】

驚くべきことに、本発明により、TPMPA のような GABA-C レセプターアンタゴ
ニストが、近視の処置に有効な効果を有することが判明した。

【0007】

したがって、本発明の一つの態様において、有効量の GABA-C レセプターアンタゴ
ニストを個体に投与する段階を含む、処置を必要とする個体における近視を処置する方法
を提供する。

【0008】

本発明はまた近視の処置のための医薬の製造における GABA-C レセプターアンタゴ
ニストの使用に関する。

20

【0009】

本発明の好ましい態様において、GABA-C レセプターアンタゴニストは、好ましく
は、GABA-B から選択されるレセプターに関するいかなる効果も実質的に不活性であ
るべきである。

【0010】

他の好ましい態様において、GABA-C レセプターアンタゴニストは、GABA-A
および GABA-B から選択されるレセプターに関するいかなる効果も実質的に不活性で
あるべきである。

【0011】

本明細書での使用において、実質的に不活性なる用語は、 IC_{50} 値が典型的に 50 μ
モル以上、好ましくは 100 μ モル以上、より好ましくは 250 μ モル以上、特に 50
0 μ モル以上であることを意味する。

30

【0012】

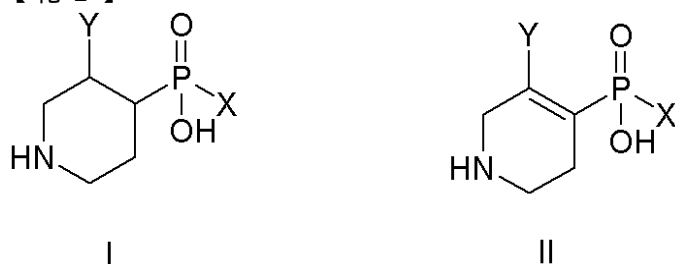
本明細書での使用において、GABA-C レセプターアンタゴニストは、典型的に 40
 μ モル未満、好ましくは 10 μ モル未満、より好ましくは 1 μ モル未満、および、特に 1
- 0.0001 μ モル、より特に 0.1 - 0.001 μ モルの範囲の IC_{50} 値を有する

【0013】

近視の処置に適した GABA-C アンタゴニストは、例えば、一般式 I または一般式 I
I

40

【化 2】



〔式中、

50

Xは水素、所望によりハロゲンで置換されていてもよいアルキル基、またはヒドロキシアルキル基であり、

Yは水素、ハロゲン、または所望によりハロゲン、ニトリルもしくは NO_2 で置換されていてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはアシル基である。]

で示される。

【0014】

一般式Iにおいて、Yはまた所望によりハロゲン、ニトリルまたは NO_2 で置換されていてもよいアルコキシ基であり得る。

【0015】

アルキルは20個までの炭素原子を含み、直鎖または分枝鎖であり得る。アルキルは、好ましくは8個までの炭素原子、特に4個までの炭素原子、より特には2個までの炭素原子を含む低級アルキルである。適当な例は、ドデシル、オクチル、ヘキシル、ペンチル、ブチル、プロピル、エチル、メチル、2-プロピル、2-ブチルおよび3-ペンチルを含む。

10

【0016】

アルケニルは2個から20個までの炭素原子を含み、直鎖または分枝鎖であり得る。アルケニルは、特に、2個から8個の炭素原子、好ましくは2個から6個の炭素原子、より特に2個から4個の炭素原子を含む低級アルケニルである。アルケニルの例は、ビニル、アリル、1-プロペン-2-イル、1-ブテン-2-または-3-または-4-イル、2-ブテン-3-イル、ならびにペンテニル、ヘキセニルおよびオクテニルの異性体である。

20

【0017】

アルキニルは2個から20個までの炭素原子を含み、直鎖または分枝鎖であり得る。アルキニルは、特に、2個から8個の炭素原子、好ましくは2個から6個の炭素原子、特に2個から4個の炭素原子を含む低級アルキニルである。アルキニルの例は、エチニル、プロパルギル、1-ブチン-1-、-3-または-4-イル、ならびにペンチニル、ヘキシニルおよびオクチニルの異性体である。

【0018】

ハロゲンは特にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、好ましくはフッ素、塩素または臭素であり、より特にはフッ素または塩素である。

30

【0019】

アルコキシは20個までの炭素原子を含み、好ましくは低級アルコキシである。低級アルコキシは8個までの炭素原子、好ましくは6個までの炭素原子を含み、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシまたはヘキシルオキシである。

【0020】

アシルは20個までの炭素原子を含み、直鎖または分枝鎖であり得、好ましくは8個までの炭素原子、特に4個まで、より特には2個までの炭素原子を含む低級アシルであり、例えばアセチルである。

【0021】

40

したがって、他の態様において、本発明は、特に上記の式Iおよび式IIの群から選択されるGABA-Cアンタゴニスト活性を有する化合物の、近視の処置に使用する医薬の製造における使用を提供する。

【0022】

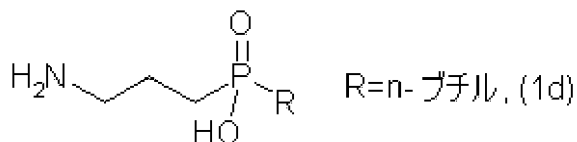
したがって、さらに別の態様において、本発明は、上記の式Iおよび式IIの群から選択される化合物を、処置を必要とする患者に投与することを含む、近視を処置する方法を提供する。

【0023】

適当なGABA-Cアンタゴニストとそのレセプタープロフィールを、説明の目的のために以下に記載する。

50

【化 3】



【0024】

代表的化合物のレセプタープロフィール：

【表 1】

化合物	G A B A - B (μ モル)	G A B A - C (μ モル)
T P M P A	～ 5 0 0 アゴニスト	2 . 1 アンタゴニスト
1 d	3 8 アンタゴニスト	6 2 アンタゴニスト

10

【0025】

上記の適応において、適当な投与量は、もちろん、例えば、用いる化合物、宿主、投与の形態および処置すべき状態の重症度に依存して変化する。しかしながら、一般に、約 0 . 1 から 1 0 m g / k g 動物体重の一日投与量で、動物において十分な結果が得られることが示唆される。大型哺乳類、例えば、ヒトにおいて、示唆される一日投与量は、化合物約 5 から約 2 0 0 m g 、好ましくは約 1 0 から約 1 0 0 m g である。投与は、簡便には 1 日 4 回までの分割投与で、または徐放性形で投与し得る。

20

【0026】

本発明で使用する化合物は、遊離形でまたは、該化合物が塩の形成が可能である場合、薬学的に許容される塩の形で投与し得る。このような塩は、慣用の方法で製造し得、典型的に遊離化合物と同程度の活性を示す。

【0027】

本発明の化合物は、任意の慣用の経路で、例えば、静脈内に、例えば、注射用溶液または懸濁液の形で、経腸的に、好ましくは経口で、例えば、錠剤またはカプセルの形で、局所的に、例えば、眼に、例えば、点眼、ジェルまたは軟膏の形で投与し得る。

30

【0028】

したがって、他の態様において、本発明は有効量の G A B A - C アンタゴニストおよび担体を含む眼用組成物に関し、該組成物は局所的眼投与に適している。

【0029】

担体は典型的には局所投与に適するものであり、例えば、水、水と 0 . 5 から 5 重量 % のヒドロキシエチルセルロース、オレイン酸エチル、カルボキシメチル - セルロース、ポリビニル - ピロリドンを含む C₁ - から C₇ - アルカノール、植物油または鉱油のような水混和性溶媒の混合物、ならびに、例えば、セルロース誘導体(メチルセルロース、カルボキシ - メチルセルロースのアルカリ金属塩、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシプロピル - セルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースのような)などの眼用使用のための他の眼用非毒性水溶性ポリマー、アクリル酸またはポリアクリル酸(ポリアクリル酸の塩またはアクリル酸エチル、ポリアクリルアミドのような)、天然産物(ゼラチン、アルギン酸、ペクチン、トラガカント、カラヤゴム、キサンタンガム、カラゲニン、寒天およびアカシアのような)、澱粉誘導体(澱粉アセテートおよびヒドロキシプロピル澱粉のような)、他の合成産物(ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルメチルエーテル、ポリエチレンオキシドのような)、好ましくは中性カルボポールのような架橋ポリアクリル酸、またはこれらのポリマーである。

40

【0030】

50

好ましい担体は、水、セルロース誘導体(メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースのアルカリ金属塩、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースのような)、中性カルボポールまたはこれらの混合物である。非常に好ましい担体は水である。担体の濃度は、例えば、活性成分の濃度の1から100000倍である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/06850

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/675 A61K31/662 A61P27/10		
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 A61K		
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) WPI Data, EPO-Internal, PAJ, EMBASE, 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.
A	US 5 385 939 A (LATIES ALAN M ET AL) 31 January 1995 (1995-01-31) cited in the application claims ---	1-10
A	WO 98 58939 A (JOHNSTON GRAHAM A R ;MEWETT KENNETH NOEL (AU); CHEBIB MARY (AU); U) 30 December 1998 (1998-12-30) cited in the application page 5, line 1 -page 9, column 5, line 31; figure 2 ---	1-10
A	US 5 627 169 A (MILEDI RICARDO ET AL) 6 May 1997 (1997-05-06) cited in the application column 2, line 22 -column 3, line 11; example III --- -/--	1-10
<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. '* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
16 December 2003		02/01/2004
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
		Paul Soto, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/06850

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 28313 A (CIBA GEIGY AG ;FROESTL WOLFGANG (CH); IRVING EDWARD (GB); COOKE NI) 2 July 1998 (1998-07-02) page 1 page 7, paragraph 2 ----	1-10
P,X	WO 03 032975 A (TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF ;STONE RICHARD A (US)) 24 April 2003 (2003-04-24) page 7, line 10-33 page 12, line 7-13 page 14, line 18-25 page 24, line 21-25; claim 24; tables 1,2 -----	1-9

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/06850

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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.: 6-10 (Industrial applicability)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 5.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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 Application No. PCT/EP 03 06850

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 6-10 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 compounds.

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 6-10 (Industrial applicability)

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/06850

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5385939	A	31-01-1995	AT 181829 T	15-07-1999
			AU 6713694 A	21-11-1994
			CA 2160798 A1	10-11-1994
			CN 1122104 A , B	08-05-1996
			DE 69419416 D1	12-08-1999
			DE 69419416 T2	28-10-1999
			DK 701438 T3	22-11-1999
			EP 0701438 A1	20-03-1996
			ES 2136195 T3	16-11-1999
			GR 3031352 T3	31-01-2000
			JP 8509739 T	15-10-1996
			WO 9425018 A1	10-11-1994
			US 5567731 A	22-10-1996
WO 9858939	A	30-12-1998	AU 744189 B2	14-02-2002
			AU 7899398 A	04-01-1999
			WO 9858939 A1	30-12-1998
			EP 1000071 A1	17-05-2000
			US 6632806 B1	14-10-2003
US 5627169	A	06-05-1997	NONE	
WO 9828313	A	02-07-1998	AU 5859598 A	17-07-1998
			WO 9828313 A1	02-07-1998
WO 03032975	A	24-04-2003	WO 03032975 A1	24-04-2003

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/48	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 31/662	A 6 1 K 31/662	
A 6 1 K 31/675	A 6 1 K 31/675	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	

(81) 指定国 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,I
E,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR), AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,D
M,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LT,LU,LV,MA,MD,MK,MN,MX,NI,NO
,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SE,SG,SK,TJ,TM,TN,TR,TT,UA,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZW

(72) 発明者 ルドルフ・マルクシュタイン

ドイツ連邦共和国デー - 7 9 6 1 8 ラインフェルデン、エルンスト・ロイター - シュトラッセ 2 番

(72) 発明者 カトリナ・エル・シュミット

オーストラリア 4 0 5 9 ブリスベーン、ケルビン・グローブ、ビクトリア・パーク・ロード、スク
ール・オブ・オプトメトリー、センター・フォー・アイ・リサーチ、クイーンズランド・ユニバー
シティ・オブ・テクノロジー

(72) 発明者 アンネ - ウルリケ・トレンデレンブルク

ドイツ連邦共和国デー - 7 9 5 7 6 ヴァイル・アム・ライン、アルテ・シュタットゲルトネライ 1
2 番

F ターム(参考) 4C076 AA08 AA12 AA36 AA53 BB01 BB24 CC10
4C084 AA16 MA17 MA28 MA35 MA52 MA58 MA66 NA14 ZA33
4C086 AA01 DA35 DA38 MA01 MA04 MA17 MA28 MA35 MA37 MA52
MA58 MA66 NA14 ZA33