

(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2005-539023**(P2005-539023A)**

(43) 公表日 平成17年12月22日(2005. 12. 22)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/415	A 6 1 K 31/415	4 C O 5 0
A 6 1 K 31/138	A 6 1 K 31/138	4 C O 5 6
A 6 1 K 31/235	A 6 1 K 31/235	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/27	A 6 1 K 31/27	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/382	A 6 1 K 31/382	4 C O 7 1
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 96 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-527531 (P2004-527531)	(71) 出願人	502427323 ファルマシア・コーポレーション
(86) (22) 出願日	平成15年2月14日 (2003. 2. 14)		アメリカ合衆国ミズーリ州63017-1
(85) 翻訳文提出日	平成17年3月29日 (2005. 3. 29)		732, チェスターフィールド, チェス
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/004494		ターフィールド・パークウェイ・ウエスト
(87) 国際公開番号	W02004/014352		700
(87) 国際公開日	平成16年2月19日 (2004. 2. 19)	(74) 代理人	100089705
(31) 優先権主張番号	10/213, 793		弁理士 社本 一夫
(32) 優先日	平成14年8月7日 (2002. 8. 7)	(74) 代理人	100076691
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 増井 忠式
		(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 炭酸脱水酵素媒介疾患の治療方法

(57) 【要約】

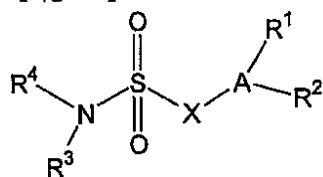
本発明は、炭酸脱水酵素媒介疾病または疾患を治療または予防する方法を提供する。本方法は、一般的に、スルホンアミド基を有する3環性化合物（該化合物は炭酸脱水酵素を阻害する）を被験者に投与することを含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

高眼圧、浮腫、高山病、周期性四肢麻痺、シスチン結石、および尿酸結石からなるグループから疾患が選択される炭酸脱水酵素媒介疾患の治療方法であって、以下の構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを被験者に投与することを含んでなる該方法

【化 1】



10

(式中：

X は 5 または 6 員複素環式環または炭素環式環を含み、ここで環原子は、5 員環に関しては X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、および X_5 であり、そして 6 員環に関しては X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 および X_6 であり、ここで X_2 は X_1 および X_3 のそれぞれに対して 位であり、 X_3 は X_2 および X_4 のそれぞれに対して 位であり、 X_4 は X_3 および X_5 のそれぞれに対して 位であり、 X_5 は X_4 に対して 位でありかつ X が 5 員環の場合 X_1 に対して、あるいは X が 6 員環の場合 X_6 に対して 位であり、そして X_6 は、存在する場合、 X_1 および X_5 のそれぞれに対して 位であり、ここで X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 および X_6 は炭素、窒素、酸素または硫黄であり；

20

A はヘテロシクリルまたは炭素環式環からなるグループから選択され；

R^1 は水素、ハロ、アシル、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからなるグループから選択され、ここで R^1 はオキソ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロから選択される 1 以上の置換基により置換されていても良く、あるいはここで R^1 は環 A と一緒になって 1 以上のヘテロシクリル環または炭素環式環を形成し、ここでヘテロシクリル環または炭素環式環はオキソ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロからなるグループから選択される置換基により置換されていても良く；

30

R^2 は水素、ハロ、アシル、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからなるグループから選択され、ここで R^2 はオキソ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロから選択される 1 以上の置換基により置換されていても良く；

R^3 は水素、ヒドロカルビルおよび置換ヒドロカルビルからなるグループから選択され；そして

40

R^4 は水素、ヒドロカルビルおよび置換ヒドロカルビルからなるグループから選択される)。

【請求項 2】

X がシクロペンタン、シクロペンテンフラン、チオフエン、ピロール、2 H - ピロール、3 H - ピロール、ピラゾール、2 H - イミダゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、1, 2 - ジチオール、1, 3 - ジチオール、3 H - 1, 2 - オキサチオール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1, 2, 3 - オキサジアゾール、1, 2, 4 - オキサジアゾール、1, 2, 5 - オキサジアゾール、1, 3, 4 - オキサジアゾール、1, 2, 3, 4 - オキサトリアゾール、1, 2, 3, 5 - オキサトリアゾール、3 H - 1, 2, 3 - オキサジアゾール、1, 2, 4 - ジオキサゾール、1, 3, 2

50

- ジオキサゾール、1, 3, 4 - ジオキサゾール、5 H - 1, 2, 5 - オキサチアゾールおよび 1, 3 - オキサチオールからなるグループから選択される 5 員環である、請求項 1 の方法。

【請求項 3】

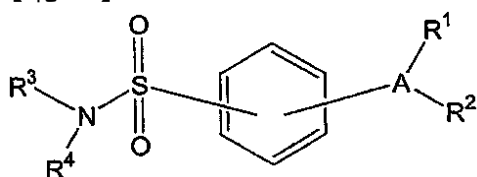
X がシクロヘキサン、シクロヘキセンベンゼン、2 H - ピラン、4 H - ピラン、2 - ピロン、4 - ピロン、1, 2 - ジオキシシ、1, 3 - ジオキシシ、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペラジン、1, 3, 5 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 2, 3 - トリアジン、4 H - 1, 2 - オキサジン、2 H - 1, 3 - オキサジン、6 H - 1, 3 - オキサジン、6 H - 1, 2 - オキサジン、1, 4 - オキサジン、2 H - 1, 2 - オキサジン、4 H - 1, 4 - オキサジン、1, 2, 5 - オキサチアジン、1, 4 - オキサジン、o - イソオキサジン、p - イソオキサジン、1, 2, 5 - オキサチアジン、1, 2, 6 - オキサチアジン、1, 4, 2 - オキサジアジン、1, 3, 5, 2 - オキサジアジン、およびテトラヒドロ - p - イソオキサジンからなるグループから選択される 6 員環である、請求項 1 の方法。

10

【請求項 4】

化合物が以下の構造を有する、請求項 1 の方法

【化 2】



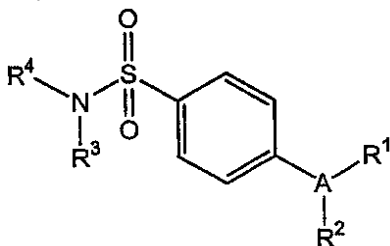
20

(式中、A、R¹、R²、R³ および R⁴ は請求項 1 に記載のものである)。

【請求項 5】

化合物が以下の構造を有する、請求項 1 の方法

【化 3】



30

(式中、A、R¹、R²、R³ および R⁴ は請求項 1 に記載のものである)。

【請求項 6】

A がチエニル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、シクロペンテニル、フェニル、およびピリジルから選択され；

R¹ がヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからなるグループから選択され、ここで R¹ がアルキル、ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ニトロ、アルコキシアルキル、アルキルスルフィニル、ハロ、アルコキシおよびアルキルチオからなるグループから選択される 1 以上の置換基により置換されていても良く；

40

R² が水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、シアノ、カルボキシル、シアノアルキル、ヘテロシクリルオキシ、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルカルボニル、シクロアルキル、アリール、ハロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルケニル、アラルキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、アルキルチオアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アラルケニル、アルコキシアルキル、アリールチオアルキル、アリールオキシアルキル、アラル

50

キルチオアルキル、アラルコキシアルキル、アルコキシアラルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニル、N - アリールアミノカルボニル、N - アルキル - N - アリールアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アルキルアミノ、N - アリールアミノ、N - アラルキルアミノ、N - アルキル - N - アラルキルアミノ、N - アルキル - N - アリールアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、N - アリールアミノアルキル、N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アリールアミノアルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールチオ、アラルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、N - アリールアミノスルホニル、アリールスルホニル、および N - アルキル - N - アリールアミノスルホニルからなるグループから選択され；

10

R^3 が水素であり；そして

R^4 が水素である、請求項 1 ~ 5 のいずれかの方法。

【請求項 7】

A がピラゾリルまたはイソオキサゾリル環であり、そして R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が請求項 6 に記載のものである、請求項 6 の方法。

【請求項 8】

A がピラゾリルである、請求項 7 の方法。

【請求項 9】

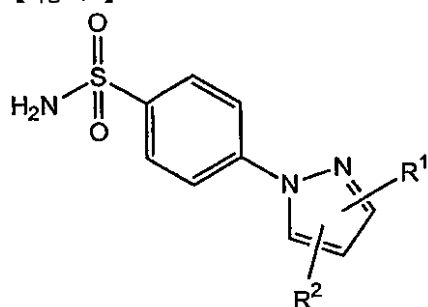
A がイソオキサゾリルである、請求項 7 の方法。

20

【請求項 10】

化合物が以下の構造を有する、請求項 1 の方法

【化 4】



30

(式中：

R^1 は水素、ハロ、アシル、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからなるグループから選択され、ここで R^1 はオキシ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロから選択される 1 以上の置換基により置換されていても良く、あるいはここで R^1 はピラゾリルと一緒に 1 以上のヘテロシクリル環または炭素環式環を形成し、ここでヘテロシクリル環または炭素環式環はオキシ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロからなるグループから選択される置換基により置換されていても良く；そして

40

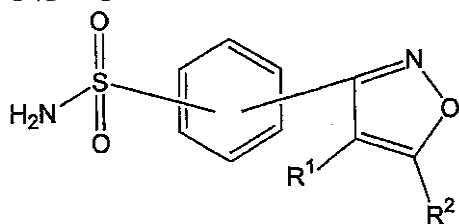
R^2 は水素、ハロ、アシル、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからなるグループから選択され、ここで R^2 はオキシ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロから選択される 1 以上の置換基により置換されていても良い)。

【請求項 11】

50

化合物が以下の構造を有する、請求項 1 の方法

【化 5】



(式中：

R^1 は水素、ハロ、アシル、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからなるグループから選択され、ここで R^1 はオキソ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロから選択される 1 以上の置換基により置換されていても良く、あるいはここで R^1 はピラゾリルと一緒にあって 1 以上のヘテロシクリル環または炭素環式環を形成し、ここでヘテロシクリル環または炭素環式環はオキソ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロからなるグループから選択される置換基により置換されていても良く；そして

R^2 は水素、ハロ、アシル、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからなるグループから選択され、ここで R^2 はオキソ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロから選択される 1 以上の置換基により置換されていても良い)。

【請求項 1 2】

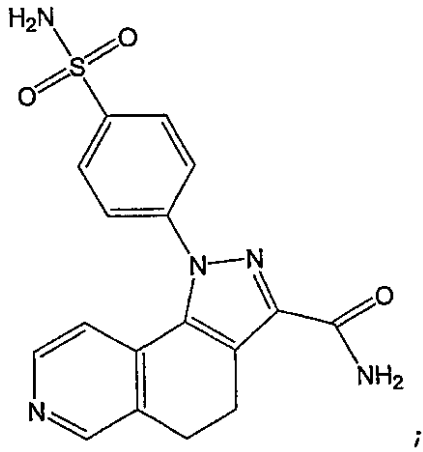
R^1 がヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからなるグループから選択され、ここで R^1 がアルキル、ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ニトロ、アルコキシアルキル、アルキルスルフィニル、ハロ、アルコキシおよびアルキルチオからなるグループから選択される 1 以上の置換基により置換されていても良く；そして

R^2 が水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、シアノ、カルボキシル、シアノアルキル、ヘテロシクリルオキシ、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルカルボニル、シクロアルキル、アリール、ハロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルケニル、アラルキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、アルキルチオアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アラルケニル、アルコキシアルキル、アリールチオアルキル、アリールオキシアルキル、アラルキルチオアルキル、アラルコキシアルキル、アルコキシアラルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニル、N - アリールアミノカルボニル、N - アルキル - N - アリールアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アルキルアミノ、N - アリールアミノ、N - アラルキルアミノ、N - アルキル - N - アラルキルアミノ、N - アルキル - N - アリールアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、N - アリールアミノアルキル、N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アリールアミノアルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールチオ、アラルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、N - アリールアミノスルホニル、アリールスルホニル、および N - アルキル - N - アリールアミノスルホニルからなるグループから選択される、請求項 10 または 11 の方法。

【請求項 13】

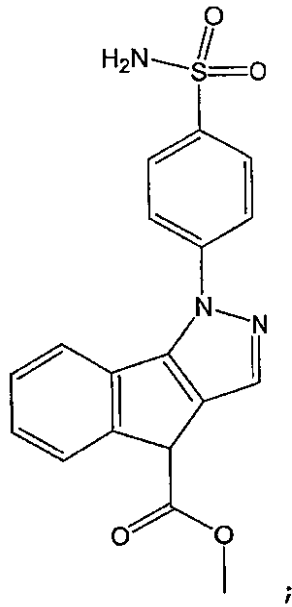
以下：

【化 6】



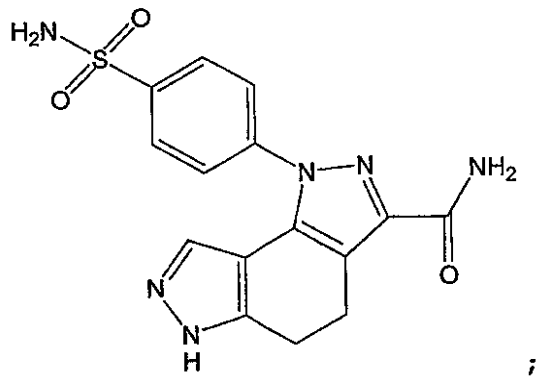
【化 7】

b)



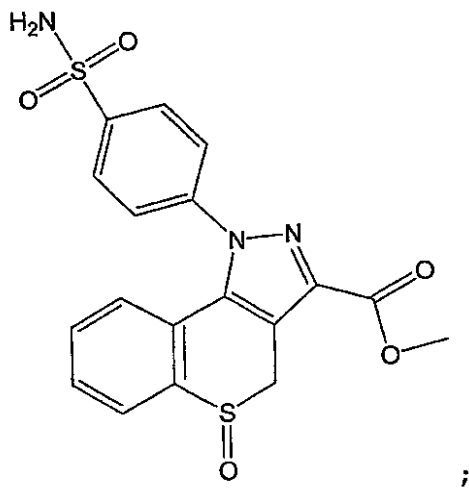
10

c)



20

d)

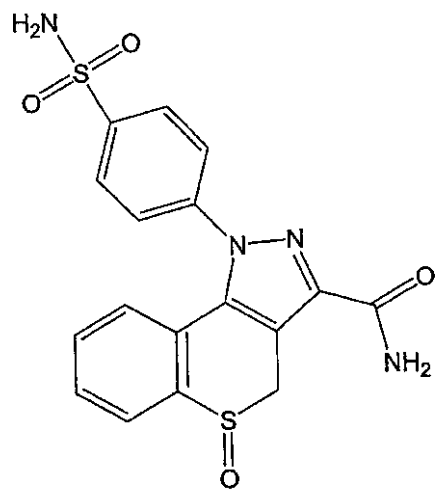


30

40

【化 8】

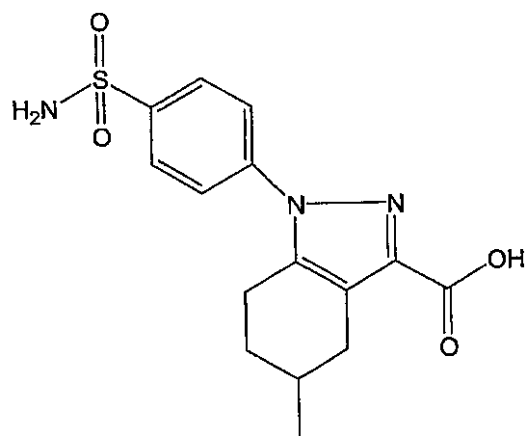
e)



10

i

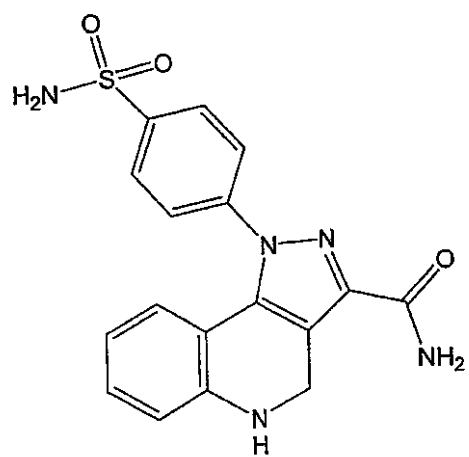
f)



20

i

g)

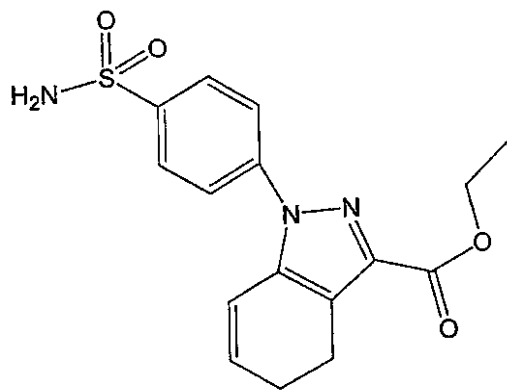


30

i

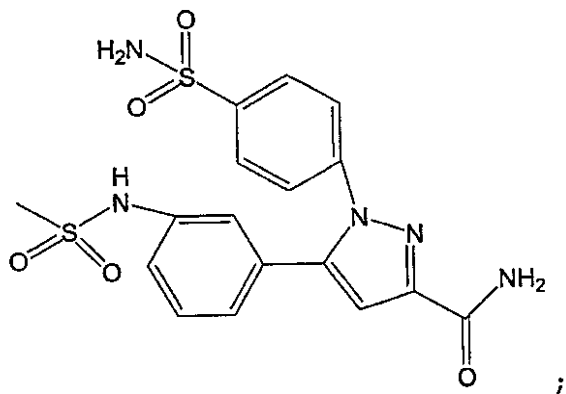
【化 9】

h)



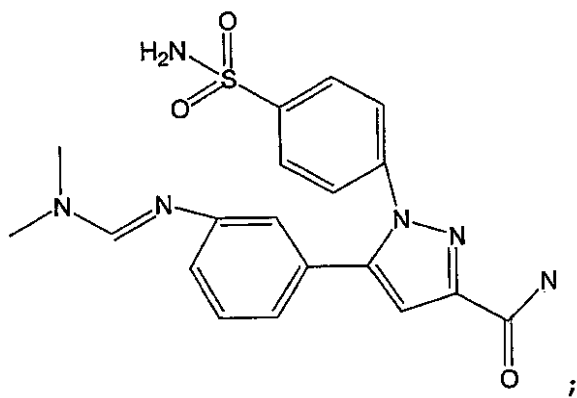
10

i)



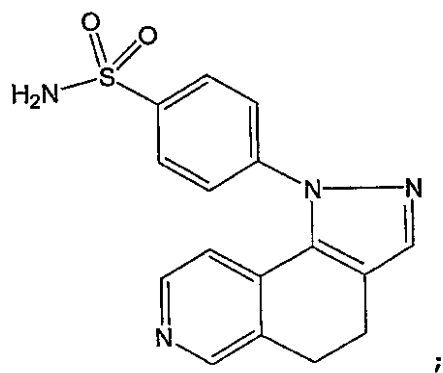
20

j)



30

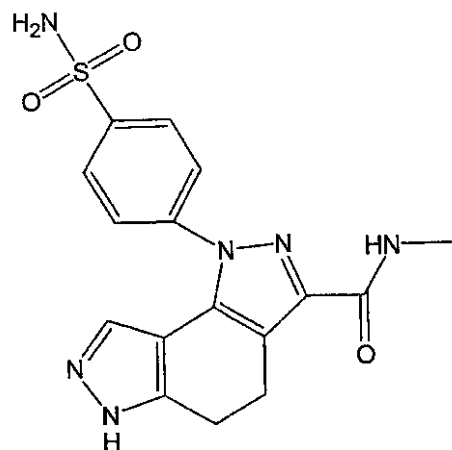
k)



40

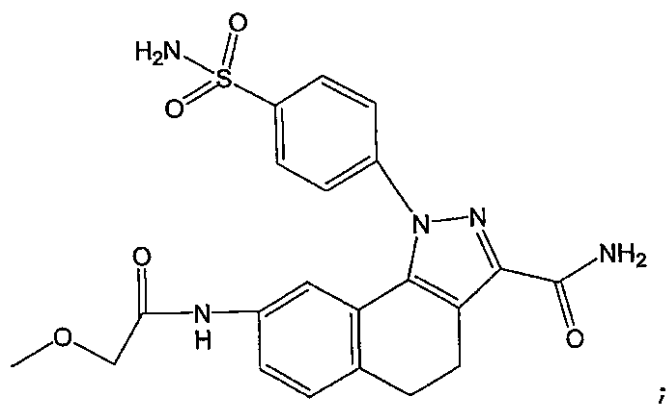
【化 10】

1)



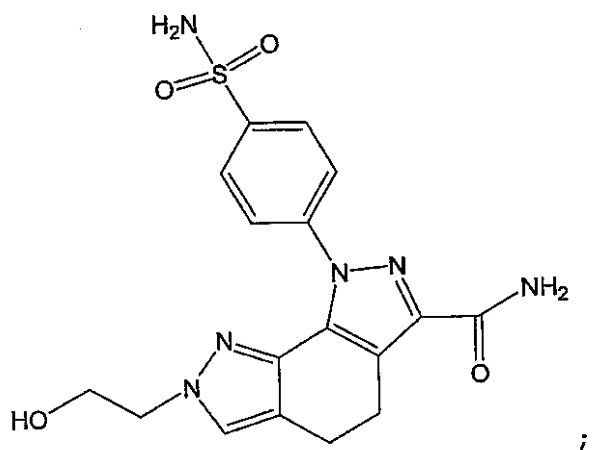
10

m)



20

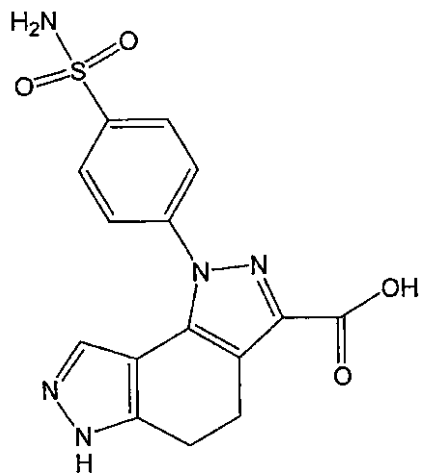
n)



30

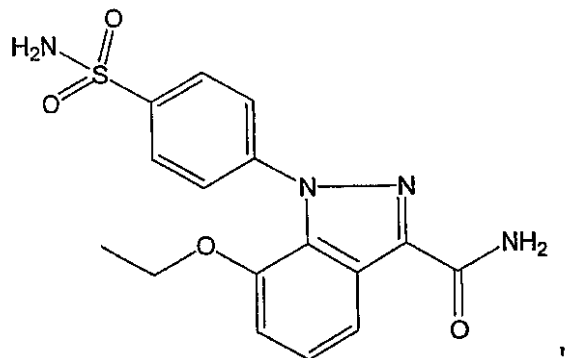
【化 1 1】

o)



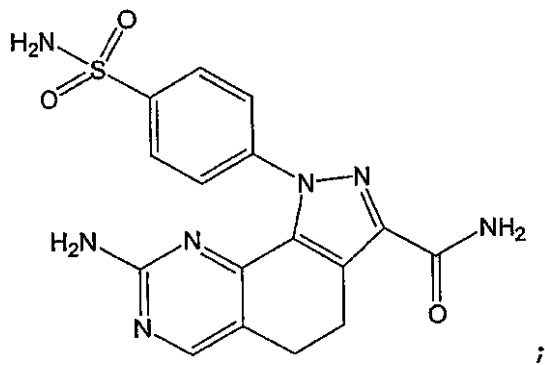
10

p)



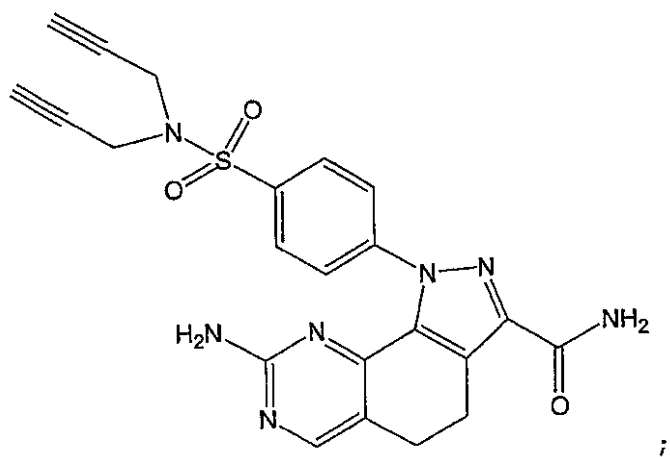
20

q)



30

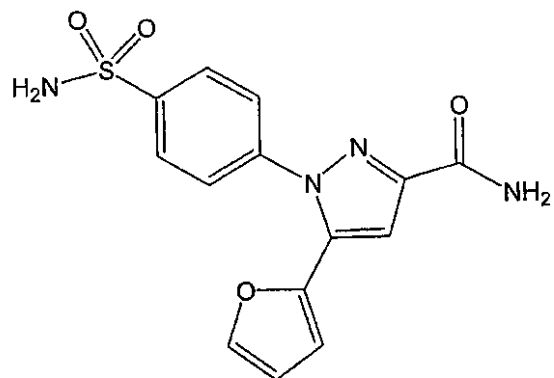
r)



40

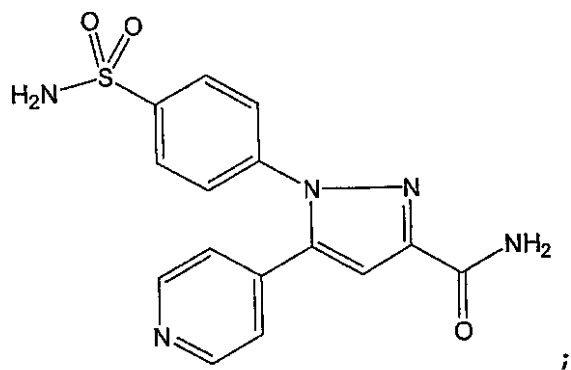
【化 1 2】

s)



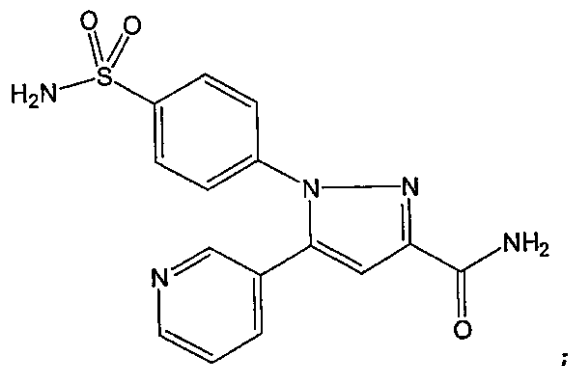
10

t)



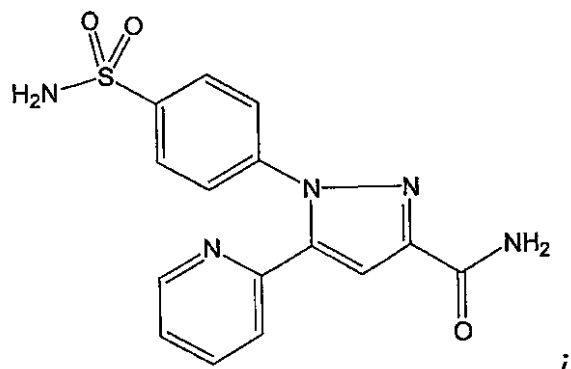
20

u)



30

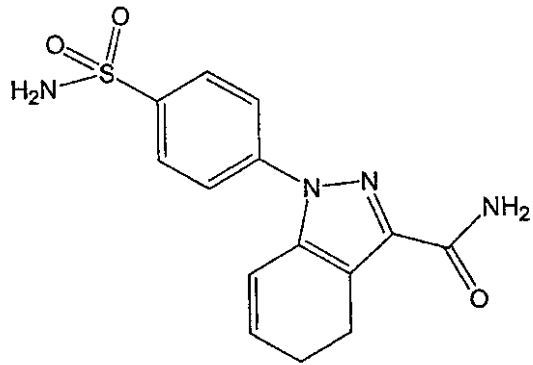
v)



40

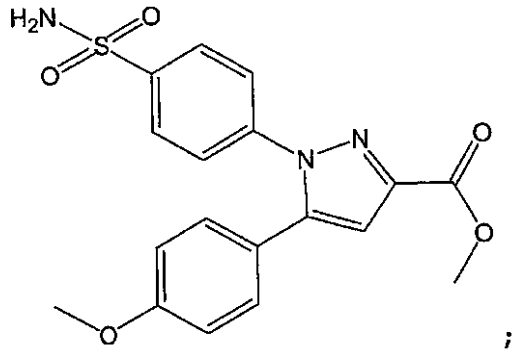
【化 1 3】

w)



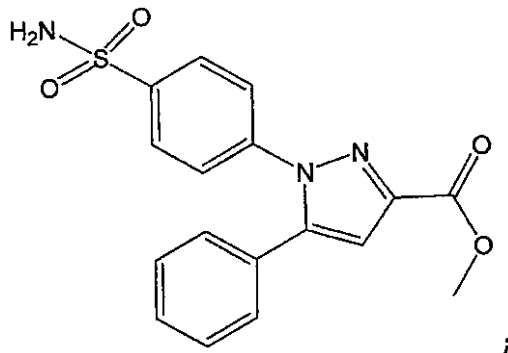
10

x)



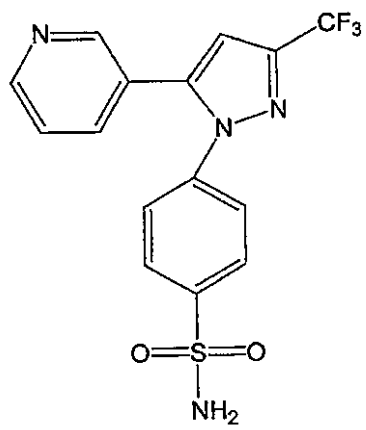
20

y)



30

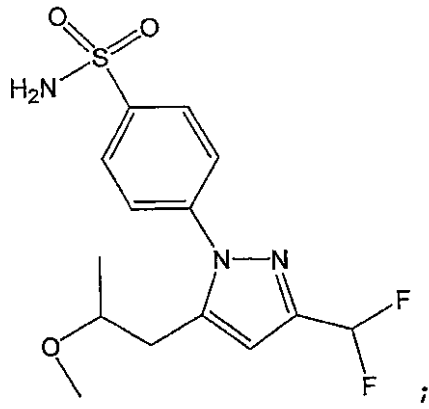
z)



40

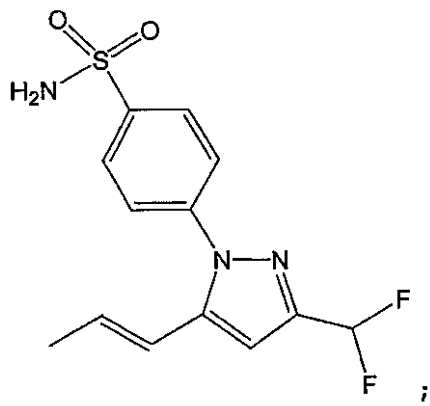
【化 1 4】

aa)



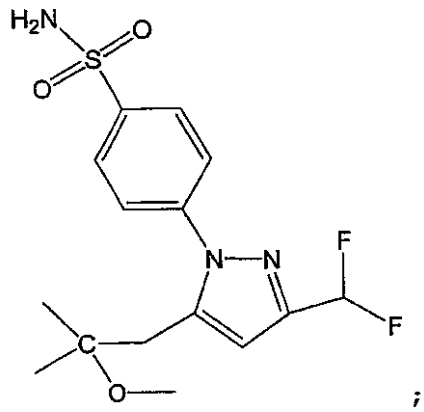
10

bb)



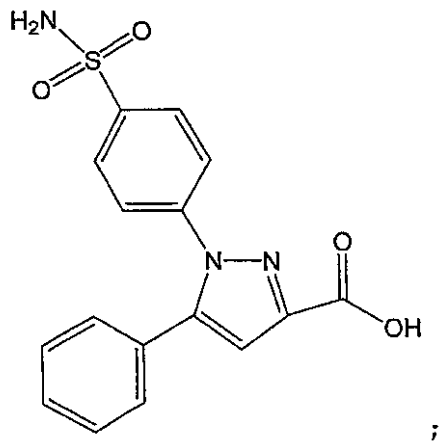
20

cc)



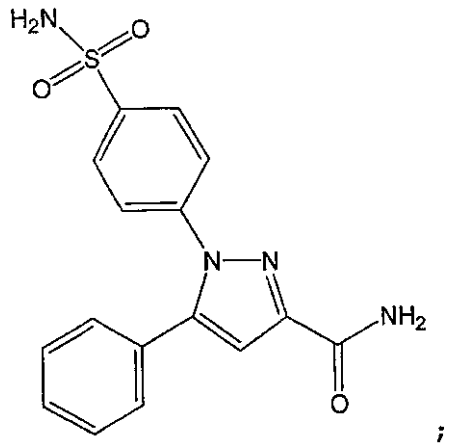
30

dd)



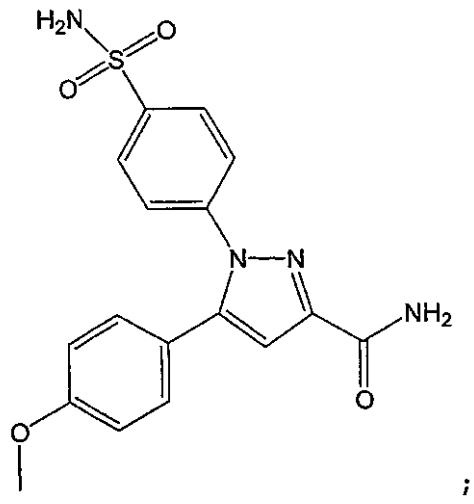
40

【化 1 5】
ee)



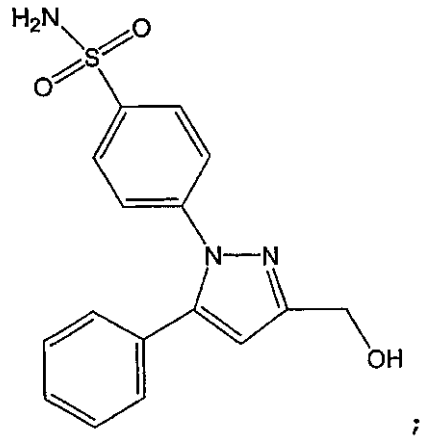
10

ff)



20

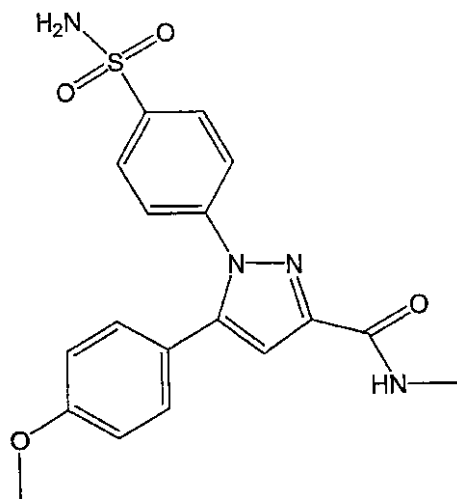
gg)



30

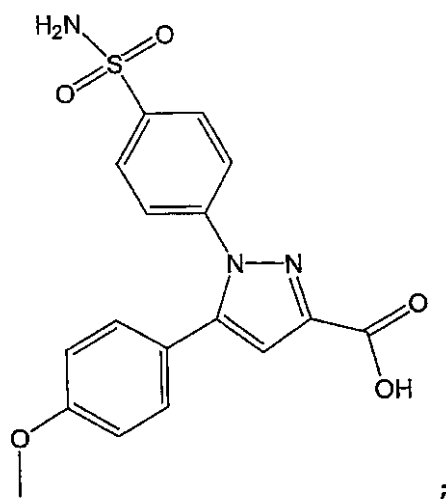
【化 16】

hh)



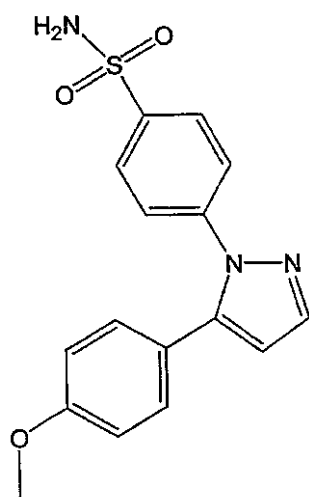
10

ii)



20

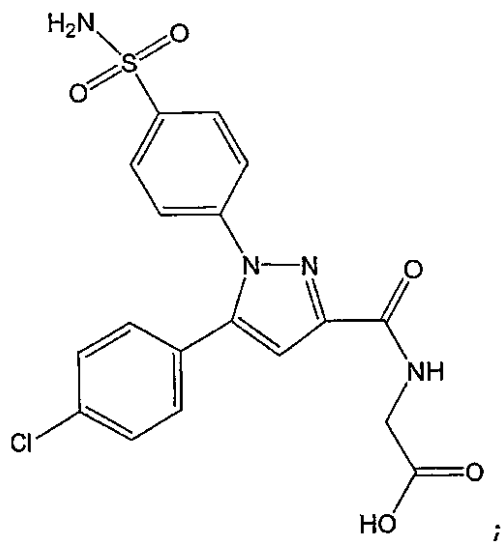
jj)



30

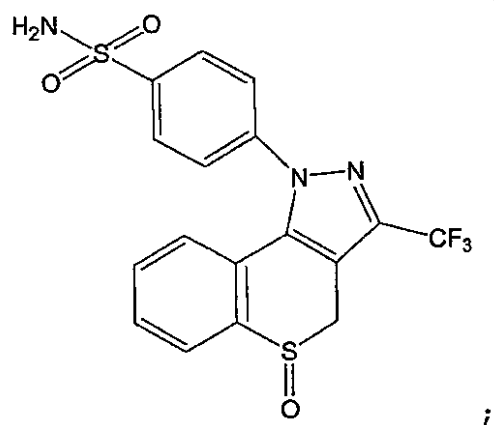
40

【化 17】
kk)



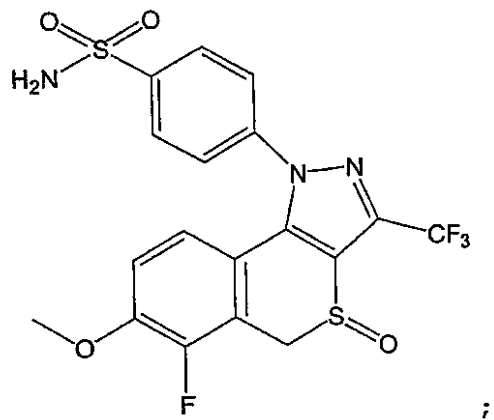
10

11)



20

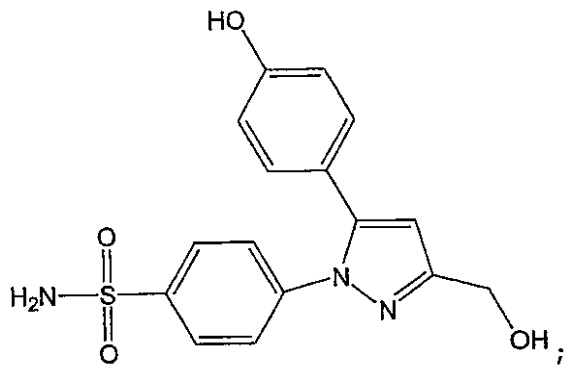
mm)



30

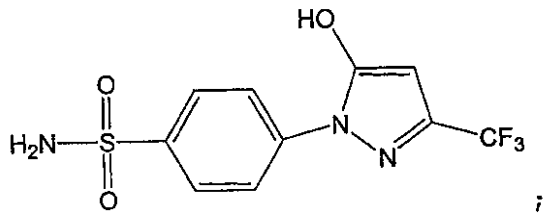
【化 18】

nn)

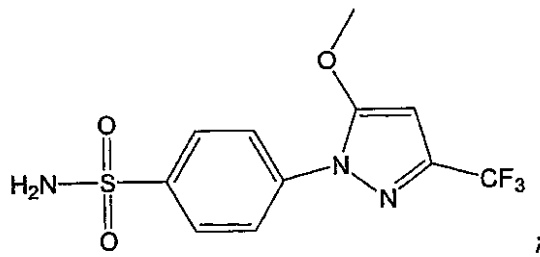


10

oo)

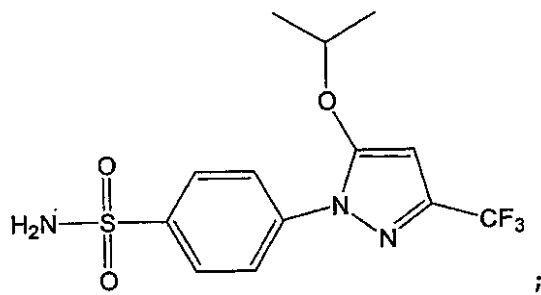


pp)



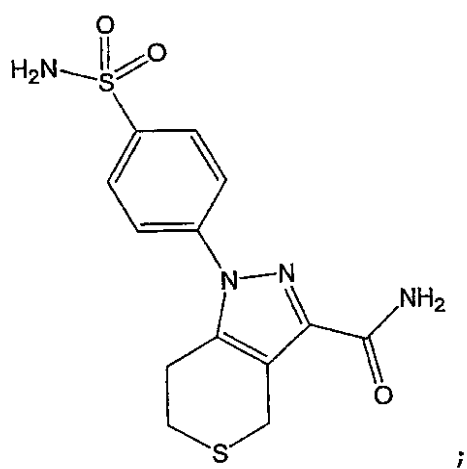
20

qq)



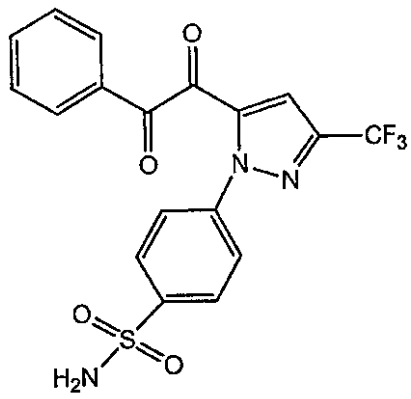
30

rr)



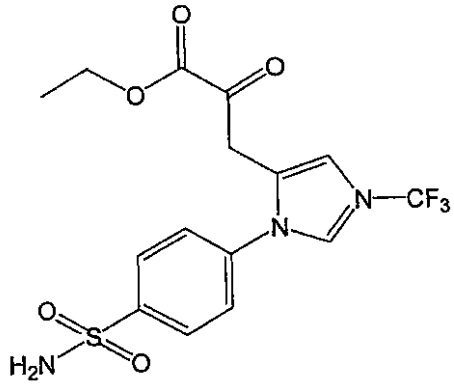
40

【化 19】
ss)



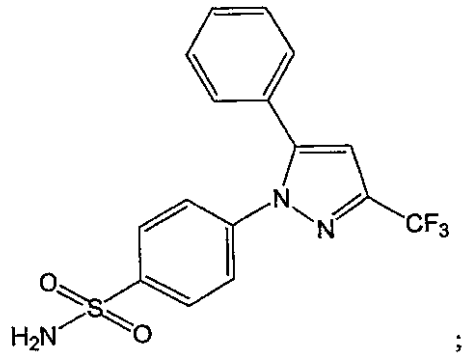
10

tt)



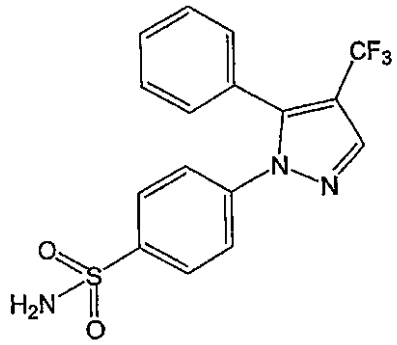
20

uu)



30

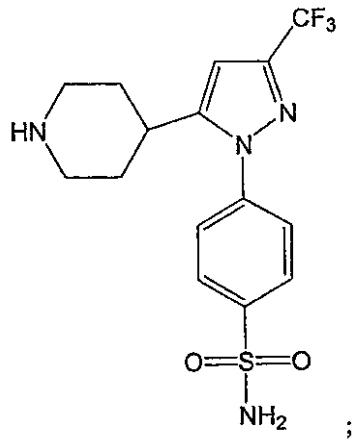
vv)



40

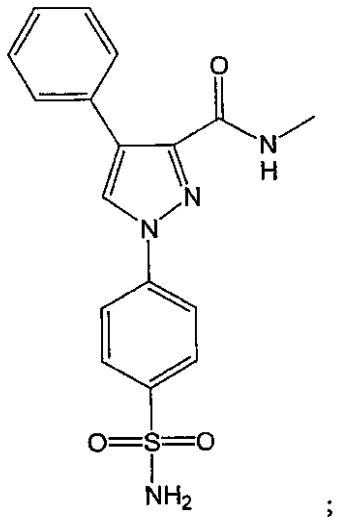
【化 20】

ww)



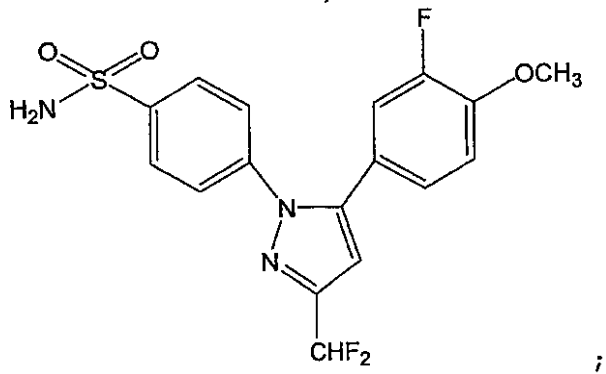
10

xx)



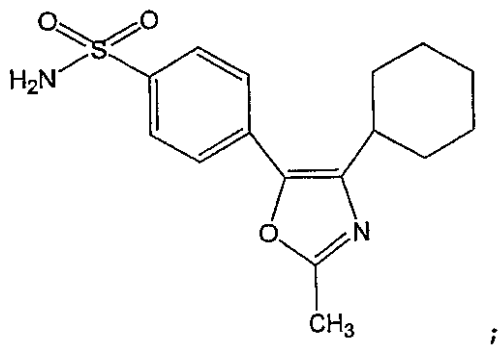
20

yy)



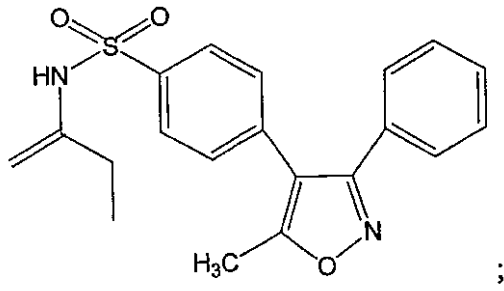
30

zz)

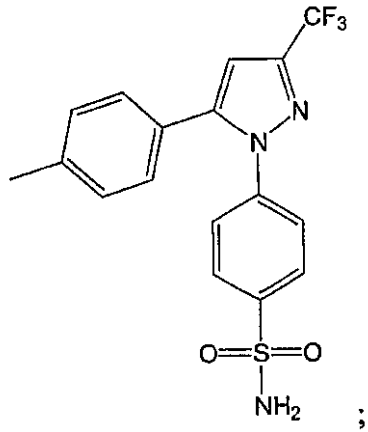


40

【化 2 1】
aaa)

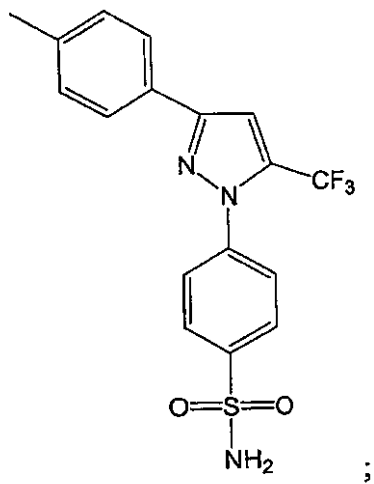


bbb)



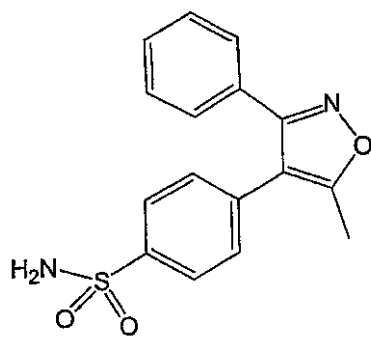
10

ccc)



20

ddd)

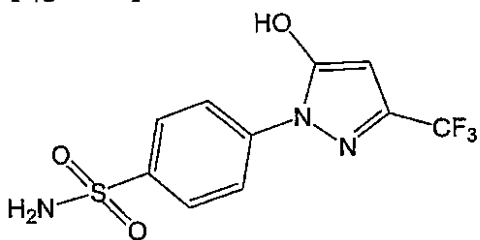


30

; 及び

40

【化 2 2】



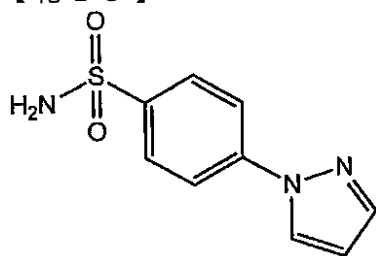
からなるグループから化合物が選択される、請求項 1 の方法。

50

【請求項 14】

高眼圧、浮腫、高山病、周期性四肢麻痺、シスチン結石、および尿酸結石からなるグループから疾患が選択される炭酸脱水酵素媒介疾患を治療または予防する方法であって、以下の構造

【化 23】



10

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを被験者に投与することを含んでなる該方法。

【請求項 15】

炭酸脱水酵素媒介疾患が高眼圧である、請求項 1 の方法。

【請求項 16】

房水モジュレーターである第 2 の薬剤を被験者に投与することをさらに含んでなる、請求項 15 の方法。

【請求項 17】

房水モジュレーターが房水の産生を減少させる、請求項 16 の方法。

【請求項 18】

房水モジュレーターが前眼房からの房水の流出を増加させる、請求項 16 の方法。

【請求項 19】

房水モジュレーターが前眼房への房水の流入を減少させる、請求項 16 の方法。

【請求項 20】

房水モジュレーターがプロスタグランジンまたはプロスタグランジン類似体である、請求項 16 の方法。

【請求項 21】

房水モジュレーターがプロスタグランジンである、請求項 20 の方法。

【請求項 22】

プロスタグランジンがプロスタグランジン A、プロスタグランジン B、プロスタグランジン D、プロスタグランジン E、およびプロスタグランジン F から選択される、請求項 21 の方法。

【請求項 23】

房水モジュレーターがプロスタグランジン類似体である、請求項 20 の方法。

【請求項 24】

プロスタグランジン類似体がプロスタグランジン F P 受容体アンタゴニストである、請求項 23 の方法。

【請求項 25】

プロスタグランジン類似体がラタナプロスト、ピマトプロスト、ウノプロストン、およびトラボプロストからなるグループから選択される、請求項 23 の方法。

【請求項 26】

房水モジュレーターが - アドレナリンアンタゴニストである、請求項 16 の方法。

【請求項 27】

ベタキソロール、カルテオロール、レボブノロール、メチプラノロール、チモロール、およびレボベタキソロールからなるグループから - アドレナリンアンタゴニストが選択される、請求項 26 の方法。

【請求項 28】

房水モジュレーターがアドレナリンアゴニストである、請求項 16 の方法。

50

【請求項 29】

アドレナリンアゴニストがエピネフリンまたはジピペフリンである、請求項 28 の方法。

【請求項 30】

房水モジュレーターがコリン作動性アゴニストである、請求項 16 の方法。

【請求項 31】

コリン作動性アゴニストがピロカルピン、ピロカルピン塩酸塩、カルバコール、デマカリウム、ヨウ化エコチオフェート、およびフィソスチグミンからなるグループから選択される、請求項 30 の方法。

【請求項 32】

房水モジュレーターが炭酸脱水酵素阻害剤である、請求項 16 の方法。

【請求項 33】

炭酸脱水酵素阻害剤が炭酸脱水酵素 I、II、または IV 型アイソザイム阻害剤である、請求項 32 の方法。

【請求項 34】

炭酸脱水酵素阻害剤がアセタゾラミド、メタゾラミド、ドルゾラミド塩酸塩点眼液、ドルゾラミド塩酸塩 - チモロールマレイン酸塩点眼液、布林ゾラミド塩酸塩、ドルゾラミド、および布林ゾラミドからなるグループから選択される、請求項 32 の方法。

【請求項 35】

炭酸脱水酵素媒介疾患が浮腫である、請求項 1 の方法。

【請求項 36】

浮腫が鬱血性心不全、薬物性浮腫、開放性緑内障、続発性緑内障、急性閉塞隅角緑内障、てんかん、高山病、家族性周期性四肢麻痺、代謝性アルカローシス、視神経症、特発性頭蓋内圧亢進症、および嚢胞様黄斑浮腫からなるグループから選択される疾患に関連する、請求項 9 の方法。

【請求項 37】

利尿薬である第 2 の薬剤を被験者に投与することをさらに含んでなる、請求項 35 の方法。

【請求項 38】

フロセミド、ブメタニド、エタクリネート、トルセミド、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、インダパミド、メトラゾン、スピロノラクトン、トリウムテレン、アミロリド、エタクリン酸、アセタゾラミド、メタゾラミド、布林ゾラミド塩酸塩、ドルゾラミド、および布林ゾラミドからなるグループから利尿薬が選択される、請求項 37 の方法。

【請求項 39】

炭酸脱水酵素媒介疾患が高山病である、請求項 1 の方法。

【請求項 40】

アセタゾラミド、メタゾラミド、布林ゾラミド塩酸塩、ドルゾラミド、および布林ゾラミドからなるグループから選択される炭酸脱水酵素阻害剤である第 2 の薬剤を被験者に投与することをさらに含んでなる、請求項 39 の方法。

【請求項 41】

炭酸脱水酵素媒介疾患が周期性四肢麻痺である、請求項 1 の方法。

【請求項 42】

周期性四肢麻痺が低カリウム血症性周期性四肢麻痺である、請求項 41 の方法。

【請求項 43】

周期性四肢麻痺が高カリウム血症性周期性四肢麻痺である、請求項 41 の方法。

【請求項 44】

被験者にカリウムを投与することをさらに含んでなる、請求項 41 の方法。

【請求項 45】

炭酸脱水酵素媒介疾患がシスチン結石である、請求項 1 の方法。

【請求項 46】

炭酸脱水酵素媒介疾患が尿酸結石である、請求項 1 の方法。

【請求項 47】

利尿薬である第 2 の薬剤を被験者に投与することをさらに含んでなる、請求項 45 または 46 の方法。

【請求項 48】

フロセミド、ブメタニド、エタクリネート、トルセミド、クロロチアジド、ヒドロクロチアジド、インダパミド、メトラゾン、スピロノラクトン、トリウムテレン、アミロリド、エタクリン酸、アセタゾラミド、メタゾラミド、プリンゾラミド塩酸塩、ドルゾラミド、およびプリンゾラミドからなるグループから利尿薬が選択される、請求項 48 の方法

10

【請求項 49】

被験者がヒト、ペット動物、動物園動物および農園動物からなるグループから選択される、請求項 1 の方法。

【請求項 50】

被験者がヒトである、請求項 49 の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の属する技術分野

20

本発明は、一般的に、被験者における炭酸脱水酵素媒介疾患を治療または予防する方法を提供する。さらに具体的には、本方法は炭酸脱水酵素を阻害するスルホンアミド基を有する化合物を被験者に投与することを含む。

【0002】

発明の背景

炭酸脱水酵素 (CA) は、炭酸デヒドラターゼとも呼ばれ、 $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ の反応における二酸化炭素の水和反応を触媒する。CA は自然界に広く存在し (例えば、動物、植物および特定の細菌中に存在する)、同一種中に多くの異なるアイソフォームとして存在することができる。例えば、酵素的および進化的に関連する CA の 8 つの型がヒトに存在する事が現在知られている。3 つのサイトゾル型アイソザイム (CA I、CA II、および CA III)、2 つの膜結合型アイソザイム (CA IV および CA V)、1 つのミトコンドリア型アイソザイム (CA VI)、1 つの唾液分泌型アイソザイム (CA VII) および現在までに特徴が調べられていない 1 つのアイソザイムである。

30

【0003】

多くの生理機能にとって CA は非常に重要である。かかる機能の 1 つにおいて、CA は pH の恒常性の維持に必要である。食物および代謝物の両方に由来する酸の持続的な流入に逆らって pH の恒常性を身体が維持する 1 つの方法は、 HCO_3^- などの多くの細胞内および細胞外緩衝液の使用によるものである。 CO_2 および H_2O の分解を触媒することにより、 HCO_3^- を再生することによる身体の緩衝能の維持を CA が促進する。さらに、腎臓においては、腎近位尿細管における HCO_3^- の再吸収を CA が触媒するが、CA は CO_2 と、水の分解により生成する OH^- イオンとを結合させる。CA は種々の組織における電解質分泌を引き起こす重要な酵素の 1 つでもある。一例として、筋細胞膜の細胞外境界層における CA は、 CO_2 の触媒による水和反応により CO_2 の輸送を促進し、これにより筋細胞膜を横切って PCO_2 勾配を維持し、そしてその反応により放出された H^+ が、 PNH_3 勾配を維持するのを助ける分泌 NH_3 をプロトン化する (Henry, R. P. et al. (1997) Am. J. Physiol. 262 (6/2): R1754-R1761)。他の例として、胎盤においては、CA は、 CO_2 の拡散を容易にするだけでなく、イオンおよび液体の経上皮移動における Na^+ 、 K^+ 、および Cl^- との交換のためのイオンを提供することができる。CA はまた、糖新生、脂肪合成、尿素生成および脂肪酸合成などの中間代謝においても活性であることができる (Ridderstrale, Y. (1997) Microsc. Res. Tech. 38 (1-2): 11

40

50

5-124)。

【0004】

多くの病状がCA活性の変化によって特徴づけられる。脳脊髄液(CSF)におけるCAII濃度は、脳損傷患者における重傷度を特徴づけられると思われる。さらに、脳梗塞患者において高いCA濃度が観察されている。一過性脳虚血発作、多発性硬化症、またはてんかん患者は、通常、正常範囲のCAII濃度を有するが、中枢神経系感染、痴呆、または三叉神経痛患者のCSFにおいて高いCAII濃度が観察されている(Parkkila, A. K. et al. (1997) Eur. J. Clin. Invest. 27 (5): 392-397)。結腸腺腫および腺癌はCAに染色を示さないことが観察されているが、一方で非腫瘍性対照は結腸陰窩の上半分を覆う円柱細胞の細胞質においてCAIおよびCAIIの存在が示された。新生物は正常陰窩の底を埋める成熟度の低い細胞と類似する染色パターンを示す(Gramlich T. L. et al. (1990) Arch. Pathol. Lab. Med. 114 (4): 415-419)。CAII欠損症はまた、破骨細胞の発達または機能における異常による骨格量の増加により特徴づけられる稀な代謝性骨疾患である大理石病における主要な異常として特定されている(Felix, R. et al. (1996) Eur. J. Endocrinol. 134 (2): 143-156)。

10

【0005】

多くの疾患における治療的介入は、CA活性の改変を含む。眼疾患は、一般に、アセタゾラミドなどの炭酸脱水酵素阻害剤を用いて治療される。炭酸脱水酵素阻害剤はまた、慢性腎不全(Suki, W. N. (1997) Kidney Int. Suppl. 59: S33-S35)、パーキンソン病および遅発性ジスキネジア(Cowen, M. A. et al. (1997) J. Clin. Pharmacol. 17 (3): 190-193)および市販薬剤により制御できないてんかん発作(Reiss, W. G. (1996) Ann. Pharmacother 30 (5): 514-519)の治療に用いられている。さらに、CAの阻害は、いくつかのタイプの新生物に関する効果的な治療方法であることも示されている。例えば、スルホンアミド炭酸脱水酵素阻害剤は、白血病、非小細胞肺癌、卵巣癌、メラノーマ、結腸癌、CNS癌、腎癌、前立腺癌および乳癌細胞株における細胞増殖を阻害することが示されている(C. Supuran, et al, Eur. J. Med. Chem, 35: 867-874 (2000))。

20

【0006】

発明の概要

本発明のいくつかの側面の1つに、被験者における炭酸脱水酵素媒介疾患の治療方法の提供がある。簡潔に言えば、本方法はスルホンアミド基を有する炭酸脱水酵素阻害剤を被験者に投与することを含む。本方法は、高眼圧、浮腫、高山病、周期性四肢麻痺、シスチン結石、および尿酸結石を含む多くの異なる炭酸脱水酵素媒介疾患の治療に使用することができる。

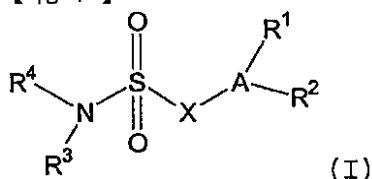
30

【0007】

1つの実施態様において、本方法は式(I)に相当する炭酸脱水酵素阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを被験者に投与することを含む

【0008】

【化1】



40

【0009】

(式中:

Xは5または6員複素環式環または炭素環式環を含み、ここで環原子は、5員環に関してはX₁、X₂、X₃、X₄、およびX₅であり、そして6員環に関してはX₁、X₂、X₃、X₄、X₅およびX₆であり、ここでX₂はX₁およびX₃のそれぞれに対して1位であり、X₃はX₂およびX₄のそれぞれに対して2位であり、X₄はX₃およびX₅のそれぞれに対して3位であり、X₅はX₄に対して4位でありかつXが5員環の場合X₁

50

に対して、あるいはXが6員環の場合X₆に対して1位であり、そしてX₆は、存在する場合、X₁およびX₅のそれぞれに対して1位であり、ここでX₁、X₂、X₃、X₄、X₅およびX₆は炭素、窒素、酸素または硫黄であり；

Aは複素環または炭素環式環からなるグループから選択され；

R¹は水素、ハロ、アシル、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからなるグループから選択され、ここでR¹はオキソ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロから選択される1以上の置換基により置換されていても良く、あるいはここでR¹は環Aと一緒に1以上のヘテロシクリル環または炭素環式環を形成し、ここでヘテロシクリル環または炭素環式環はオキソ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロからなるグループから選択される置換基により置換されていても良く；

R²は水素、ハロ、アシル、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからなるグループから選択され、ここでR²はオキソ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロから選択される1以上の置換基により置換されていても良く；

R³は水素、ヒドロカルビルおよび置換ヒドロカルビルからなるグループから選択され；そして

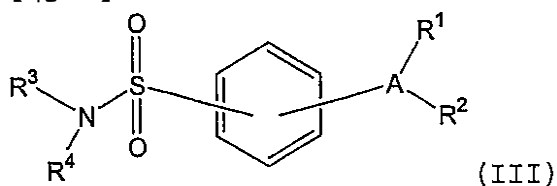
R⁴は水素、ヒドロカルビルおよび置換ヒドロカルビルからなるグループから選択される）。

【0010】

さらに他の実施態様において、本方法は式(III)に相当する炭酸脱水酵素阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを被験者に投与することを含む

【0011】

【化2】



【0012】

(式中：

Aは複素環または炭素環式環からなるグループから選択され；

R¹は水素、ハロ、アシル、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからなるグループから選択され、ここでR¹はオキソ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロから選択される1以上の置換基により置換されていても良く、あるいはここでR¹は環Aと一緒に1以上のヘテロシクリル環または炭素環式環を形成し、ここでヘテロシクリル環または炭素環式環はオキソ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロからなるグループから選択される置換基により置換されていても良く；

R²は水素、ハロ、アシル、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからなるグループから選択され、ここでR²はオキソ、アシル、ヒドロカルビル

、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロから選択される 1 以上の置換基により置換されていても良く；

R^3 は水素、ヒドロカルビルおよび置換ヒドロカルビルからなるグループから選択され；そして

R^4 は水素、ヒドロカルビルおよび置換ヒドロカルビルからなるグループから選択される）。

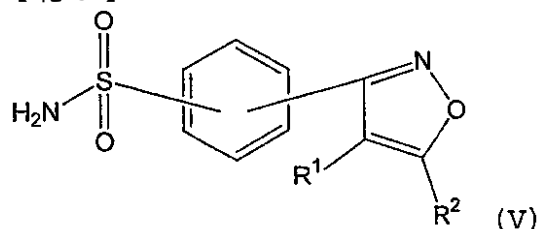
【 0 0 1 3 】

さらに他の実施態様において、本方法は式 (V) に相当する炭酸脱水酵素阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを被験者に投与することを含む

10

【 0 0 1 4 】

【 化 3 】



【 0 0 1 5 】

20

(式中：

R^1 は水素、ハロ、アシル、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからなるグループから選択され、ここで R^1 はオキソ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロから選択される 1 以上の置換基により置換されていても良く、あるいはここで R^1 はピラゾリル環と一緒にあって 1 以上のヘテロシクリル環または炭素環式環を形成し、ここでヘテロシクリル環または炭素環式環はオキソ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロからなるグループから選

30

択される置換基により置換されていても良く；そして R^2 は水素、ハロ、アシル、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからなるグループから選択され、ここで R^2 はオキソ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロから選択される 1 以上の置換基により置換されていても良い）。

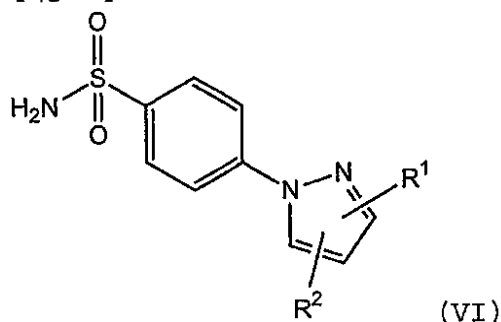
【 0 0 1 6 】

他の実施態様において、本方法は式 (VI) に相当する炭酸脱水酵素阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを被験者に投与することを含む

40

【 0 0 1 7 】

【化 4】



10

【0018】

(式中：

R^1 は水素、ハロ、アシル、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからなるグループから選択され、ここで R^1 はオキソ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロから選択される 1 以上の置換基により置換されていても良く、あるいはここで R^1 はピラゾリル環と一緒に 1 以上のヘテロシクリル環または炭素環式環を形成し、ここでヘテロシクリル環または炭素環式環はオキソ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロからなるグループから選択される置換基により置換されていても良く；そして

20

R^2 は水素、ハロ、アシル、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからなるグループから選択され、ここで R^2 はオキソ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロから選択される 1 以上の置換基により置換されていても良い)。

【0019】

本発明の他の特徴および側面は、以下にさらに十分に記載されている。

30

略語と定義

”アシル”という用語は、有機酸からヒドロキシルを除去した後の残余により規定される基である。かかるアシル基の例はアルカノイルおよびアロイル基を含む。かかる低級アルカノイル基の例はホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピパロイル、ヘキサノイル、トリフルオロアセチルを含む。

【0020】

”アルケニル”という用語は、2 ~ 20 炭素原子の、あるいは好ましくは 2 ~ 12 炭素原子の、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖の基である。さらに好ましいアルキル基は、2 ~ 約 6 炭素原子を有する ”低級アルケニル” 基である。アルケニル基の例は、エテニル、プロベニル、ブテニルおよび 4 - メチルブテニルを含む。

40

【0021】

”アルケニル” および ”低級アルケニル” という用語は、”シス” および ”トランス” 配置 (あるいは代わりに ”E” および ”Z” 配置) を有する基である。

”アルコキシカルボニル” という用語は、酸素原子を介してカルボニル基に結合している、上記で定義したアルコキシ基を含む基を意味する。1 ~ 6 個の炭素を有するアルキル部分を有する ”低級アルコキシカルボニル” 基がさらに好ましい。かかる低級アルコキシカルボニル (エステル) 基の例は、置換または非置換のメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルおよびヘキシロキシカルボニルを含む。

【0022】

50

”アルキルアミノ”という用語は、1または2個のアルキル基により置換されたアミノ基を指す。好ましい基は1～6個の炭素原子を有するアルキル部分を有する”低級N-アルキルアミノ”基である。適切な低級アルキルアミノは、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノなどのモノまたはジアルキルアミノであることができる。

【0023】

”アルキルアミノアルキル”という用語は、アミノアルキル基に結合している1以上のアルキル基を有する基を指す。

”アルキルアミノカルボニル”という用語は、アミノ窒素原子上に1または2個のアルキル基により置換されたアミノカルボニル基を指す。好ましい基は”N-アルキルアミノカルボニル””N,N-ジアルキルアミノカルボニル”基である。さらに好ましい基は上記で定義した低級アルキル部分を有する”低級N-アルキルアミノカルボニル””低級N,N-ジアルキルアミノカルボニル”基である。

10

【0024】

”アルキルカルボニル”、”アリールカルボニル”および”アラルキルカルボニル”という用語は、カルボニル基に結合した、上記で定義した、アルキル、アリールおよびアラルキル基を有する基を含む。かかる基の例は、置換または非置換のメチルカルボニル、エチルカルボニル、フェニルカルボニルおよびベンジルカルボニルを含む。

【0025】

”アルキルスルフィニル”という用語は、二価の-S(=O)-基に結合した1～10個の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル基を含む基を指す。さらに好ましいアルキルスルフィニル基は1～6個の炭素原子のアルキル基を有する”低級アルキルスルフィニル”基を指す。かかる低級アルキルスルフィニル基の例は、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、ブチルスルフィニルおよびヘキシルスルフィニルを含む。

20

【0026】

”アルキルチオ”という用語は、二価硫黄原子に結合した1～約10個の炭素原子の直鎖または分枝鎖アルキル基を含む基を指す。さらに好ましいアルキルチオ基は1～6個の炭素原子のアルキル基を有する”低級アルキルチオ”基である。かかる低級アルキルチオ基の例は、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオおよびヘキシルチオである。

30

【0027】

”アルキルチオアルキル”という用語は、1～約10個の炭素原子のアルキル基に二価硫黄原子を介して結合しているアルキルチオ基を含む基を指す。さらに好ましいアルキルチオアルキル基は、1～6個の炭素原子のアルキル基を有する低級アルキルチオアルキル”基を指す。かかる低級アルキルチオアルキル基の例はメチルチオメチルを含む。

【0028】

”アルキニル”という用語は、2～約20個の炭素原子あるいは、好ましくは、2～約12炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の基を指す。さらに好ましいアルキニル基は、2～約10炭素原子を有する”低級アルキニル”基である。最も好ましい基は、2～約6炭素原子を有する低級アルキニル基である。かかる基の例はプロパルギル、ブチニルなどを含む。

40

【0029】

”アミノアルキル”という用語は、1以上のアミノ基により置換されたアルキル基を指す。さらに好ましい基は”低級アミノアルキル”基である。かかる基の例はアミノメチル、アミノエチルなどを含む。

【0030】

”アミノカルボニル”という用語は、式-C(=O)NH₂のアミド基を指す。

”アラルコキシ”という用語は、酸素原子を介して他の基に結合したアラルキル基を指す。

【0031】

50

”アラルコキシアルキル”という用語は、酸素原子を介してアルキル基に結合したアラルコキシ基を指す。

”アラルキル”という用語は、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フェニルエチル、およびジフェニルエチルなどのアリール置換アルキル基を指す。前記アラルキル中のアリールは、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシによりさらに置換されていても良い。ベンジルおよびフェニルメチルという用語は交換可能である。

【0032】

”アラルキルアミノ”という用語は、アミノ窒素原子を介して他の基に結合しているアラルキル基を指す。

10

”アラルキルチオ”という用語は、硫黄原子に結合したアラルキル基を指す。

【0033】

”アラルキルチオアルキル”という用語は、硫黄原子を介してアルキル基に結合しているアラルキルチオ基を指す。

”アロイル”という用語は、上記で定義したカルボニル基を有するアリール基を指す。アロイルの例は、ベンゾイル、ナフトイルなどを含み、前記アロイル中のアリールはさらに置換されていても良い。

【0034】

”アリールアミノ”という用語は、N-フェニルアミノなどの1または2個のアリール基により置換されたアミノ基を指す。 ”アリールアミノ”基は、基のアリール環部分でさらに置換されていても良い。

20

【0035】

”アリールオキシアルキル”という用語は、二価酸素原子を介してアルキル基と結合しているアリール基を有する基を指す。

”アリールチオアルキル”という用語は、二価硫黄原子を介してアルキル基に結合しているアリール基を有する基を指す。

【0036】

”炭酸脱水酵素”という用語は、本明細書においては、 CO_2 および H_2CO_3 の相互変換 ($\text{CO}_2 + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{HCO}_2^- + \text{H}^+$) を触媒する金属タンパク質酵素のアイソフォームのいずれをも言う。

30

【0037】

”シクロアルキル”という用語は、3～12個の炭素原子を有する飽和炭素環式基を指す。さらに好ましいシクロアルキル基は、3～約8個の炭素原子を有する”低級シクロアルキル”基を指す。かかる基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを含む。

【0038】

”シクロアルケニル”という用語は、3～12個の炭素原子を有する部分不飽和炭素環式基を指す。さらに好ましいシクロアルケニル基は4～約8炭素原子を有する”低級シクロアルケニル”基である。かかる基の例は、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、およびシクロヘキセニルを含む。

40

【0039】

本明細書において交換可能で用いられる”シクロオキシゲナーゼ-1”および” $\text{COX}-1$ ”という用語は、酵素シクロオキシゲナーゼの構成アイソフォームのことを言う。

本明細書において交換可能で用いられる”シクロオキシゲナーゼ-2”および” $\text{COX}-2$ ”という用語は、酵素シクロオキシゲナーゼの誘導アイソフォームのことを言う。本明細書においては、”シクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害剤”および” $\text{COX}-2$ 選択的阻害剤”という用語は、本明細書において交換可能で用いられ、それがシクロオキシゲナーゼ-1を阻害する以上にシクロオキシゲナーゼ-2を阻害する治療化合物のことを言う。 ”シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤”または” $\text{COX}-2$ 阻害剤”という用語は、 $\text{COX}-1$ の阻害範囲を問わず、 $\text{COX}-2$ 酵素を阻害するいずれの化合物をも指す。本発

50

明において有用な適切なシクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤は、約 0.2 μ M 未満のシクロオキシゲナーゼ - 2 IC₅₀ を有し、かつ少なくとも 50、そしてさらに好ましくは少なくとも 100 の、シクロオキシゲナーゼ - 1 阻害より大きいシクロオキシゲナーゼ - 2 阻害の選択性比率をも有する化合物である。よりさらに好ましくは、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害化合物は、約 1 μ M 以上の、そしてさらに好ましくは 10 μ M より大きいシクロオキシゲナーゼ - 1 IC₅₀ を有する。

【0040】

“ハロ”という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素などのハロゲンを意味する。

“ハロアルキル”という用語は、上記で定義したハロにより、いずれか 1 つ以上のアルキル炭素原子が置換された基を言う。具体的には、モノハロアルキル、ジハロアルキルおよびポリハロアルキル基を含む。1 例として、モノハロアルキル基は基内にヨード、ブromo、クロロまたはフルオロ基のいずれかを有することができる。ジハロおよびポリハロアルキル基は、同一ハロ原子または異なるハロ基の組み合わせの 2 以上を有することができる。“低級ハロアルキル”は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する基である。ハロアルキル基の例はフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチルおよびジクロロプロピルを含む。

10

【0041】

単独であるいは“ハロアルキル”、“アルキルスルホニル”、“アルコキシアルキル”および“ヒドロキシアルキル”などの他の用語内のいずれかで用いられる場合、“アルキル”という用語は、1 ~ 約 20 個の炭素原子あるいは、好ましくは 1 ~ 約 12 個の炭素原子を有する直鎖、環状または分枝鎖の基を指す。さらに好ましいアルキル基は、1 ~ 約 10 個の炭素原子を有する“低級アルキル”基である。最も好ましいアルキル基は、1 ~ 約 6 個の炭素原子を有する低級アルキル基である。かかる基の例は、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、ペンチル、イソ-アミル、ヘキシルなどを含む。

20

【0042】

“ヘテロアリール”という用語は、不飽和ヘテロシクリル基を指す。“ヘテロアリール”基とも呼ばれる不飽和ヘテロシクリル基の例は、例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（例えば 4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど）テトラゾリル（例えば 1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど）などの 1 ~ 4 個の窒素原子を含む不飽和 3 ~ 6 員ヘテロ単環式基；例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル（例えば、テトラゾロ[1, 5-b]ピリダジニルなど）などの 1 ~ 5 個の窒素原子を含む不飽和縮合ヘテロシクリル基；例えばピラニル、フリルなどの酸素原子を含む不飽和 3 ~ 6 員ヘテロ単環式基；例えば、チエニルなどの硫黄原子を含む不飽和 3 ~ 6 員ヘテロ単環式基；例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（例えば、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど）などの 1 ~ 2 個の酸素原子および 1 ~ 3 個の窒素原子を含む不飽和 3 ~ 6 員ヘテロ単環式基；1 ~ 2 個の酸素原子および 1 ~ 3 個の窒素原子を含む不飽和縮合ヘテロシクリル基（例えばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど）；例えば、チアゾリル、チアジアゾリル（例えば 1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリルなど）などの 1 ~ 2 個の硫黄原子および 1 ~ 3 個の窒素原子を含む不飽和 3 ~ 6 員ヘテロ単環式基；1 ~ 2 個の硫黄原子および 1 ~ 3 個の窒素原子を含む不飽和縮合ヘテロシクリル基（例えばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど）などを含む。該用語はまた、ヘテロシクリル基がアリール基と縮合している場合の基も指す。かかる縮合 2 環式基の例は、ベンゾフラン、ベンゾチオフエンなどを含む。前記“ヘテロシクリ

30

40

50

ル基”は、アルキル、ヒドロキシル、ハロ、アルコキシ、オキソ、アミノおよびアルキルアミノなどの1～3個の置換基を有することができる。

【0043】

”ヘテロシクリル”という用語は、飽和、部分不飽和および不飽和のヘテロ原子含有環状基を指し、ここでヘテロ原子は窒素、硫黄および酸素から選択することができる。飽和ヘテロシクリル基の例は、1～4個の窒素原子を含む飽和3～6員ヘテロ単環式基（例えばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニルなど）；1～2個の酸素原子および1～3個の窒素原子を含む飽和3～6員ヘテロ単環式基（例えばモルホリニルなど）；1～2個の硫黄原子および1～3個の窒素原子を含む飽和3～6員ヘテロ単環式基（例えばチアゾリジニルなど）を含む。部分不飽和ヘテロシクリル基の例は、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピラン、ジヒドロフランおよびジヒドロチアゾールを含む。

10

【0044】

”ヘテロシクリルアルキル”という用語は、ピロリジニルメチルなどの、飽和および部分不飽和ヘテロシクリルで置換されたアルキル基、およびピリジルメチル、キノリルメチル、チエニルメチル、フリルエチル、およびキノリルエチルなどの、ヘテロアリールで置換されたアルキル基を指す。前記ヘテロアルキル中のヘテロアリールは、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシでさらに置換されていても良い。

【0045】

”ヒドリド”という用語は、単一の水素原子（H）を指す。このヒドリド基は、例えば、酸素原子と結合してヒドロキシル基を形成し、あるいは2個のヒドリド基が炭素原子に結合してメチレン（ $-CH_2-$ ）基を形成することができる。

20

【0046】

本明細書においては、”炭化水素”および”ヒドロカルビル”という用語は、元素の炭素および水素のみからなる有機化合物または基について記述する。これらの部分は、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびアリール部分を含む。これらの部分はまた、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびアルカリール、アルケンアリールおよびアルキンアリールなどの他の脂肪族または環状炭化水素基により置換されたアリール部分を含む。特記しない限り、これらの部分は、好ましくは1～20個の炭素原子を含む。

【0047】

”ヒドロキシアルキル”という用語は、炭素原子のいずれか1つが1以上のヒドロキシル基により置換されていても良い1～約10個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖のアルキル基を指す。さらに好ましいヒドロキシアルキル基は、1～6個の炭素原子および1以上のヒドロキシル基を有する”低級ヒドロキシアルキル”基である。かかる基の例は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチルおよびヒドロキシヘキシルを含む。

30

【0048】

”抑制”という用語は、本明細書においては、式（I）-（VII）のいずれかを有する化合物の投与がなされない場合と比較した、明白な炭酸脱水酵素媒介疾患の重篤度の改善を意味する。

【0049】

本明細書に使用される場合、”阻害剤”という用語は、特記しない限り、炭酸脱水酵素またはシクロオキシゲナーゼの阻害剤などの酵素阻害剤を言う。酵素阻害剤は、競合阻害、非競合阻害、および不競合阻害を含むがこれに限定されない、いずれかのメカニズムにより酵素反応速度を停止、抑制または減少させる薬剤および/または化合物を指す。

40

【0050】

”N-アリールアミノアルキル”および”N-アリール-N-アルキル-アミノアルキル”という用語は、それぞれ1つのアリール基または1つのアリールおよび1つのアルキル基により置換され、かつアミノ基がアルキル基に結合しているアミノ基を指す。かかる基の例は、N-フェニルアミノメチルおよびN-フェニル-N-メチルアミノメチルを含む。

50

【 0 0 5 1 】

” 予防 ” という用語は、被験者において、臨床的に明らかな炭酸脱水酵素媒介疾患の始まりを完全に抑制することか、あるいは炭酸脱水酵素媒介疾患の前臨床的に明らかなステージの始まりを予防することのいずれかを含む。この定義は予防的処置を含む。

【 0 0 5 2 】

治療または予防の目的に関する ” 被験者 ” という用語は、炭酸脱水酵素媒介疾患に罹患しやすいヒトまたは動物被検者のいずれをも含む。被験者は家畜種、農園動物、実験動物種、動物園動物またはペット動物であることができる。1つの実施態様において、被験者は哺乳動物である。この実施態様の選択肢において、哺乳動物はヒトである。

【 0 0 5 3 】

本明細書に記載の ” 置換ヒドロカルビル ” は、炭素以外の少なくとも1つの原子により置換されたヒドロカルビル部分であるが、これは炭素鎖原子が窒素、酸素、ケイ素、リン、硫黄、またはハロゲン原子などのヘテロ原子により置換された部分を含む。典型的な ” 置換ヒドロカルビル ” 部分は、複素環、アルコキシアルキル、アルケニルオキシアルキル、アルキニルオキシアルキル、アリールオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、保護ヒドロキシアルキル、ケト、アシル、ニトロアルキル、アミノアルキル、シアノ、アルキルチオアルキル、アリールチオアルキル、ケタール、アセタール、アミド、酸、エステルなどを含む。

【 0 0 5 4 】

” スルホニル ” という用語は、単独で用いられても、アルキルスルホニルなどの他の用語と連結して用いられても、二価の基 - S O₂ - を指す。 ” アルキルスルホニル ” は、スルホニル基に結合したアルキル基であるが、ここでアルキルは上記のように定義される。さらに好ましいアルキルスルホニル基は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する ” 低級アルキルスルホニル ” 基である。かかる低級アルキルスルホニル基の例は、メチルスルホニル、エチルスルホニルおよびプロピルスルホニルを含む。 ” アルキルスルホニル ” 基は、フルオロ、クロロまたはプロモ、などのハロ原子によりさらに置換してハロアルキルスルホニル基を提供することができる。 ” スルファミル ” 、 ” アミノスルホニル ” および ” スルホンアミジル ” という用語は、N H₂ O₂ S - を指す。

【 0 0 5 5 】

” 治療的に有効な ” というフレーズは、代替療法に一般的に伴う副作用を避けながら、無治療以上に疾患重症度および発生頻度における改善の目的を達成する、式 (I) - (V I I) のいずれかを有する化合物の量を制限することを意味する。

【 0 0 5 6 】

好ましい実施態様の説明

本発明は、炭酸脱水酵素媒介疾患を治療または予防する方法を提供する。一般的に言って、本方法は、高眼圧、浮腫、高山病、周期性四肢麻痺、シスチン結石、および尿酸結石を含む多くの炭酸脱水酵素媒介疾患の治療または予防のために被験者に炭酸脱水酵素阻害剤を投与することを含む。炭酸脱水酵素を阻害することに加えて、本発明に用いる化合物のいくつかはまた、シクロオキシゲナーゼ - 2 を選択的に阻害する。従って、これらの化合物は、シクロオキシゲナーゼ - 2 により媒介される炎症物質を有する眼疾患、浮腫または腫瘍性疾患などの、炭酸脱水酵素およびシクロオキシゲナーゼ - 2 の両方を阻害することにより利益を得る症状のために好都合に用いることもできる。

【 0 0 5 7 】

炭酸脱水酵素阻害剤

本発明の1つの側面は、式 (I) に相当する治療的有效量の炭酸脱水酵素阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを被験者に投与することを含んでなる炭酸脱水酵素媒介疾患の治療方法を提供する

【 0 0 5 8 】

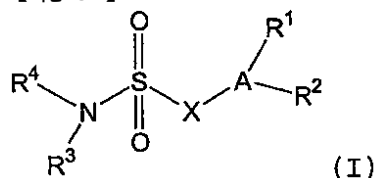
10

20

30

40

【化5】



【0059】

(式中：

Xは5または6員複素環式環または炭素環式環を含み、ここで環原子は、5員環に関しては X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、および X_5 であり、そして6員環に関しては X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 および X_6 であり、ここで X_2 は X_1 および X_3 のそれぞれに対して位であり、 X_3 は X_2 および X_4 のそれぞれに対して位であり、 X_4 は X_3 および X_5 のそれぞれに対して位であり、 X_5 は X_4 に対して位でありかつXが5員環の場合 X_1 に対して、あるいはXが6員環の場合 X_6 に対して位であり、そして X_6 は、存在する場合、 X_1 および X_5 のそれぞれに対して位であり、ここで X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 および X_6 は炭素、窒素、酸素または硫黄であり；

10

Aはヘテロシクリルまたは炭素環式環からなるグループから選択され；

R^1 は水素、ハロ、アシル、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからなるグループから選択され、ここで R^1 はオキソ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロから選択される1以上の置換基により置換されていても良く、あるいはここで R^1 は環Aと一緒に1以上のヘテロシクリル環または炭素環式環を形成し、ここでヘテロシクリル環または炭素環式環はオキソ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロからなるグループから選択される置換基により置換されていても良く；

20

R^2 は水素、ハロ、アシル、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからなるグループから選択され、ここで R^2 はオキソ、アシル、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルホニルおよびハロから選択される1以上の置換基により置換されていても良く；

30

R^3 は水素、ヒドロカルビルおよび置換ヒドロカルビルからなるグループから選択され；そして

R^4 は水素、ヒドロカルビルおよび置換ヒドロカルビルからなるグループから選択される)。

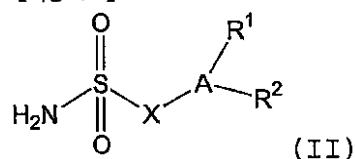
【0060】

さらに他の側面において、炭酸脱水酵素阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグは式(II)に相当する

40

【0061】

【化6】



【0062】

(式中、X、A、 R^1 および R^2 は式(I)を有する化合物に関して定義したものである)。

50

式 (I) または (II) を有する化合物に関する 1 つの実施態様において、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、および X_5 は 5 員複素環または炭素環式環を提供するために選択されるが、ここで X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、および X_5 のそれぞれは炭素、窒素、酸素または硫黄である。この実施態様の 1 つの選択肢において、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、および X_5 は、置換されていても良いシクロペンタンまたはシクロペンテン環を提供するために選択される。この実施態様の他の選択肢において、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、および X_5 は、置換されていても良いフラン、チオフェン、ピロール、2H-ピロール、3H-ピロール、ピラゾール、2H-イミダゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、1,2-ジチオール、1,3-ジチオール、3H-1,2-オキサチオール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,2,5-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,3,4-オキサトリアゾール、1,2,3,5-オキサトリアゾール、3H-1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-ジオキサゾール、1,3,2-ジオキサゾール、1,3,4-ジオキサゾール、5H-1,2,5-オキサチアゾールまたは 1,3-オキサチオール環を提供するために選択される。

【0063】

あるいはまた、式 (I) または (II) を有する化合物に関して、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 および X_6 は 6 員複素環、芳香族ヘテロ環、芳香環または炭素環式環を提供するために選択されるが、ここで X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、および X_6 のそれぞれは炭素、窒素、酸素または硫黄である。この実施態様の 1 つの選択肢において、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、および X_6 は、置換されていても良いシクロヘキサンまたはシクロヘキセン環を提供するために選択される。この実施態様の他の選択肢において、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、および X_6 は、置換されていても良いベンゼン、2H-ピラン、4H-ピラン、2-ピロン、4-ピロン、1,2-ジオキシン、1,3-ジオキシン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペラジン、1,3,5-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,2,3-トリアジン、4H-1,2-オキサジン、2H-1,3-オキサジン、6H-1,3-オキサジン、6H-1,2-オキサジン、1,4-オキサジン、2H-1,2-オキサジン、4H-1,4-オキサジン、1,2,5-オキサチアジン、1,4-オキサジン、o-イソオキサジン、p-イソオキサジン、1,2,5-オキサチアジン、1,2,6-オキサチアジン、1,4,2-オキサジアジン、1,3,5,2-オキサジアジンまたはテトラヒドロ-p-イソオキサジン環を提供するために選択される。

【0064】

他の実施態様において、式 (II) を有する化合物が提供される (式中：
 X は式 (I) または (II) を有する化合物に関するいずれかの実施態様に関して定義したものであり；
 A はチエニル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、シクロペンテニル、フェニル、およびピリジルから選択され；
 R^1 はヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからなるグループから選択され、ここで R^1 はアルキル、ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ニトロ、アルコキシアルキル、アルキルスルフィニル、ハロ、アルコキシおよびアルキルチオからなるグループから選択される 1 以上の置換基により置換されていても良く；そして
 R^2 は水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、シアノ、カルボキシル、シアノアルキル、ヘテロシクリルオキシ、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルカルボニル、シクロアルキル、アリール、ハロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルケニル、アラールキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、アルキルチオアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アラールキルカルボニル、アラール

ケニル、アルコシアルキル、アリールチオアルキル、アリールオシアルキル、アラルキルチオアルキル、アラルコシアルキル、アルコシアラルコシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニル、N - アリールアミノカルボニル、N - アルキル - N - アリールアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アルキルアミノ、N - アリールアミノ、N - アラルキルアミノ、N - アルキル - N - アラルキルアミノ、N - アルキル - N - アリールアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、N - アリールアミノアルキル、N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アリールアミノアルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールチオ、アラルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、N - アリールアミノスルホニル、アリールスルホニル、およびN - アルキル - N - アリールアミノスルホニルからなるグループから選択される)。

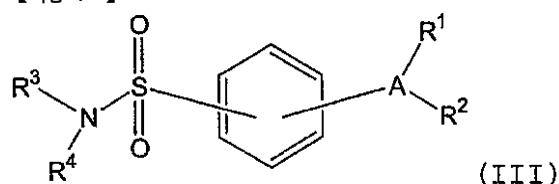
10

【0065】

さらに他の側面において、炭酸脱水酵素阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグは式(III)に相当する

【0066】

【化7】



20

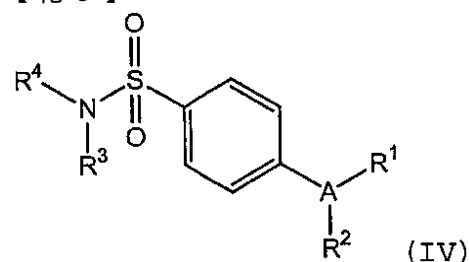
【0067】

(式中、A、R¹、R²、R³およびR⁴は、式(I)を有する化合物に関して定義したものである)。

他の側面において、炭酸脱水酵素阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグは式(IV)に相当する

【0068】

【化8】



30

【0069】

(式中、A、R¹、R²、R³およびR⁴は式(I)を有する化合物に関して定義したものである)。

40

1つの実施態様は、式(I)、(III)、または(IV)のそれぞれに相当する炭酸脱水酵素阻害剤を提供する(式中:

Aはチエニル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、シクロペンテニル、フェニル、およびピリジルから選択され;

R¹はヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからなるグループから選択され、ここでR¹はアルキル、ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、アルコシカルボニル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ニトロ、アルコシアルキル、アルキルスルフィニル、ハロ、アルコキシおよびアルキルチオからなるグループから選択される1以上の置換基によ

50

り置換されていても良く；

R^2 は水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、シアノ、カルボキシル、シアノアルキル、ヘテロシクリルオキシ、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルカルボニル、シクロアルキル、アリール、ハロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルケニル、アラルキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、アルキルチオアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アラルケニル、アルコキシアルキル、アリールチオアルキル、アリールオキシアルキル、アラルキルチオアルキル、アラルコキシアルキル、アルコキシアラルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニル、N - アリールアミノカルボニル、N - アルキル - N - アリールアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアアルキル、アルキルアミノ、N - アリールアミノ、N - アラルキルアミノ、N - アルキル - N - アラルキルアミノ、N - アルキル - N - アリールアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、N - アリールアミノアルキル、N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アリールアミノアルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールチオ、アラルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、N - アリールアミノスルホニル、アリールスルホニル、および N - アルキル - N - アリールアミノスルホニルからなるグループから選択され；

10

R^3 は水素であり；そして

20

R^4 は水素である）。

【0070】

式 (I) - (IV) のいずれかに相当する炭酸脱水酵素阻害剤に関するさらに他の実施態様において、A はチエニル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、シクロペンテニル、フェニル、およびビリジルから選択され； R^1 および R^2 は式 (I) を有する化合物に関する実施態様のいずれかに関して記載されたものであり；そして R^3 および R^4 は、存在する場合、それぞれ水素である。この実施態様の他の選択肢において、A はピラゾリルまたはイソオキサゾリルである。この実施態様のさらに他の選択肢において、A はピラゾリルである。この実施態様のさらに他の選択肢において、A はイソオキサゾリルである。

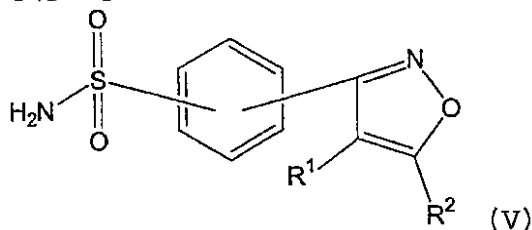
30

【0071】

本発明のさらに他の側面は、式 (V) に相当する炭酸脱水酵素阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを提供する

【0072】

【化9】



40

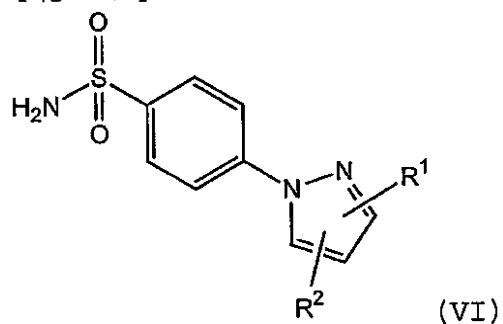
【0073】

(式中、 R^1 および R^2 は式 (I) に相当する化合物に関するいずれかの実施態様に関して定義したものである)。

本発明の他の側面は、式 (VI) に相当する炭酸脱水酵素阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを提供する

【0074】

【化 1 0】



10

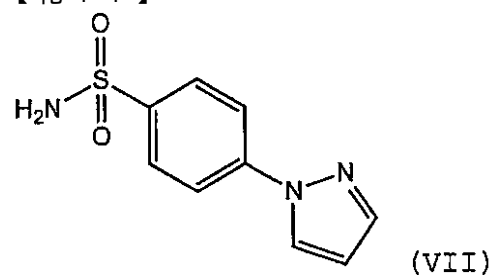
【 0 0 7 5】

(式中、 R^1 および R^2 は、式 (I) を有する炭酸脱水酵素阻害剤に関する実施態様のいずれかに関して記載したものである)。

本発明のさらに他の側面は、式 (VII) を含んでなる炭酸脱水酵素阻害剤を提供する。

【 0 0 7 6】

【化 1 1】



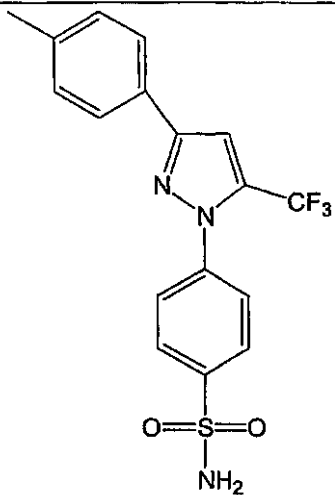
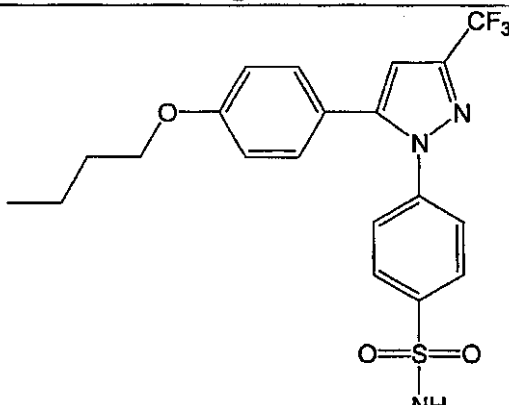
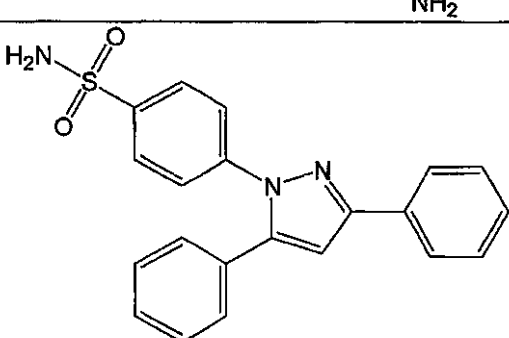
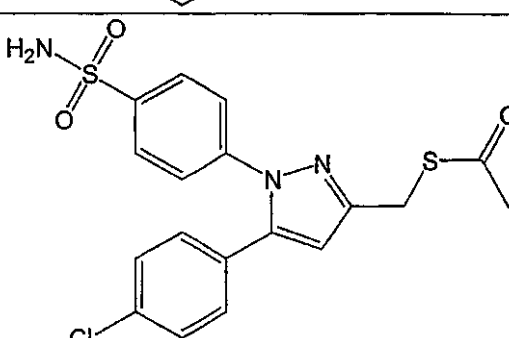
20

【 0 0 7 7】

さらに他の側面において、式 (I) - (VII) のいずれかにより表される炭酸脱水酵素阻害剤は、表 1 に例示した化合物のグループから選択される。

【 0 0 7 8】

【表 1】

TABLE 1	
Compound No.	Compound
1	
2	
3	
4	

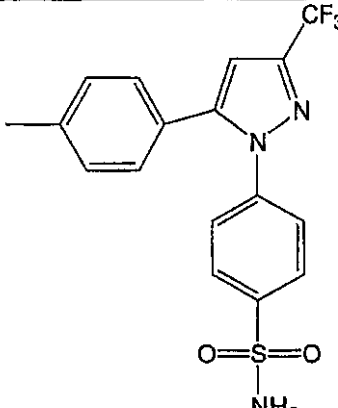
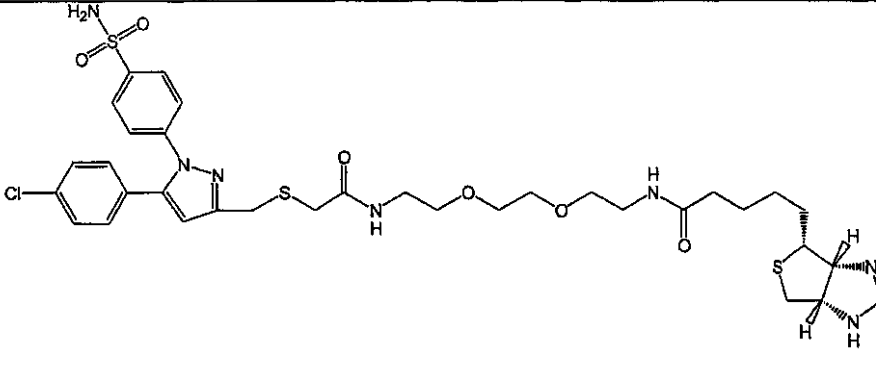
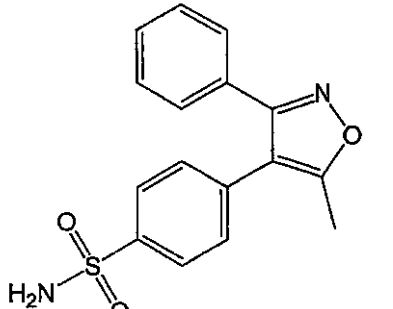
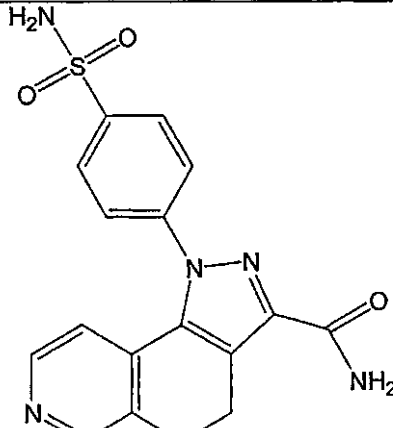
10

20

30

40

TABLE 1

Compound No.	Compound
5	
6	
7	
8	

【 0 0 8 0 】

【表 3】

TABLE 1	
Compound No.	Compound
9	 <chem>COC(=O)c1c2ccccc2c3c1nn(C4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)N)n3</chem>
10	 <chem>NC(=O)c1c2c(c3c1c4ccccc4n3)nn(C5=CC=C(C=C5)S(=O)(=O)N)n2</chem>
11	 <chem>COC(=O)c1c2ccccc2c3c1nn(C4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)N)n3</chem>

10

20

30

40

【表 4】

TABLE 1	
Compound No.	Compound
12	<p>Chemical structure of Compound 12: A benzothiazine derivative. It features a benzene ring fused to a six-membered ring containing a sulfur atom (S=O). This is further fused to a five-membered ring containing two nitrogen atoms (N=N). A sulfonamide group (H₂N-SO₂-C₆H₄-) is attached to one of the nitrogen atoms. A side chain (-CH₂-C(=O)-NH₂) is attached to the carbon atom between the two nitrogens.</p>
13	<p>Chemical structure of Compound 13: A benzothiazine derivative. It features a benzene ring fused to a six-membered ring containing a sulfur atom (S=O). This is further fused to a five-membered ring containing two nitrogen atoms (N=N). A sulfonamide group (H₂N-SO₂-C₆H₄-) is attached to one of the nitrogen atoms. A side chain (-CH₂-COOH) is attached to the carbon atom between the two nitrogens.</p>
14	<p>Chemical structure of Compound 14: A benzothiazine derivative. It features a benzene ring fused to a six-membered ring containing a nitrogen atom (NH). This is further fused to a five-membered ring containing two nitrogen atoms (N=N). A sulfonamide group (H₂N-SO₂-C₆H₄-) is attached to one of the nitrogen atoms. A side chain (-CH₂-C(=O)-NH₂) is attached to the carbon atom between the two nitrogens.</p>

10

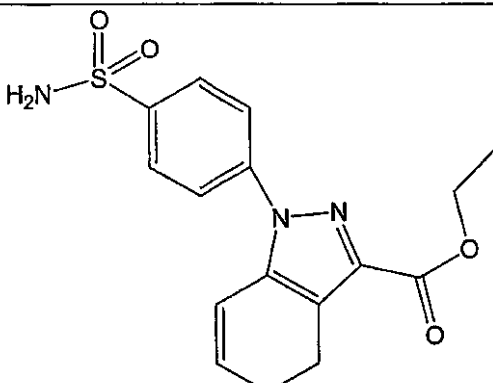
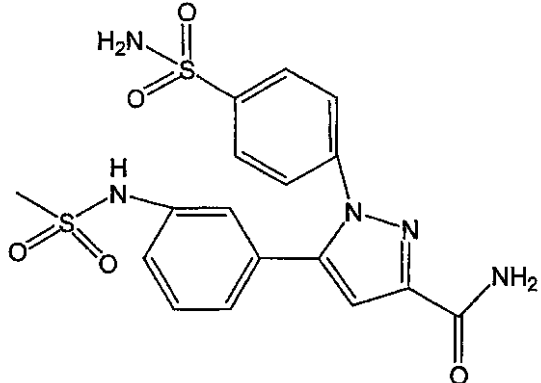
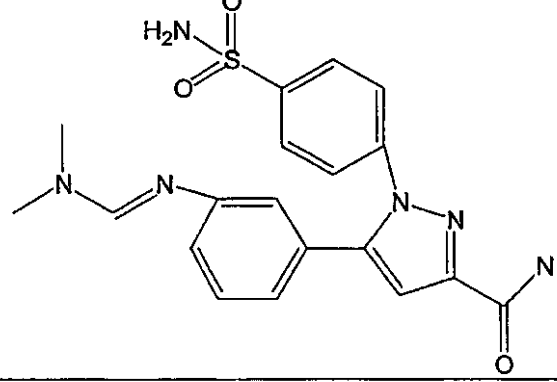
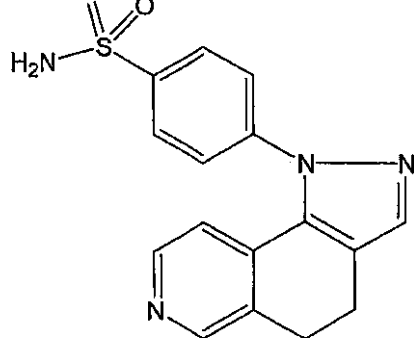
20

30

40

【 0 0 8 2 】

【表 5】

TABLE 1	
Compound No.	Compound
15	
16	
17	
18	

10

20

30

40

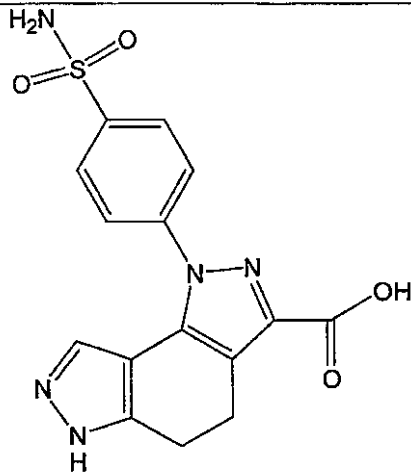
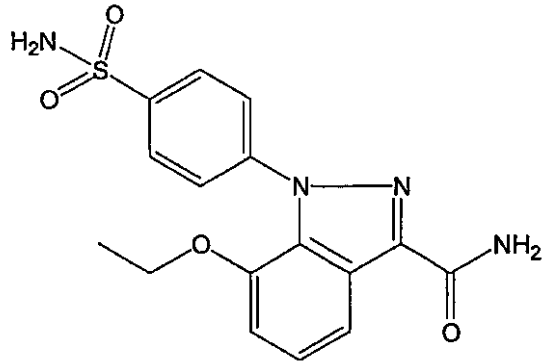
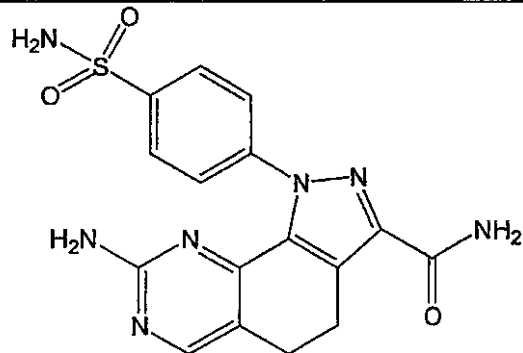
TABLE 1

TABLE 1	
Compound No.	Compound
19	
20	
21	

30

【 0 0 8 4 】

【表 7】

TABLE 1	
Compound No.	Compound
22	
23	
24	

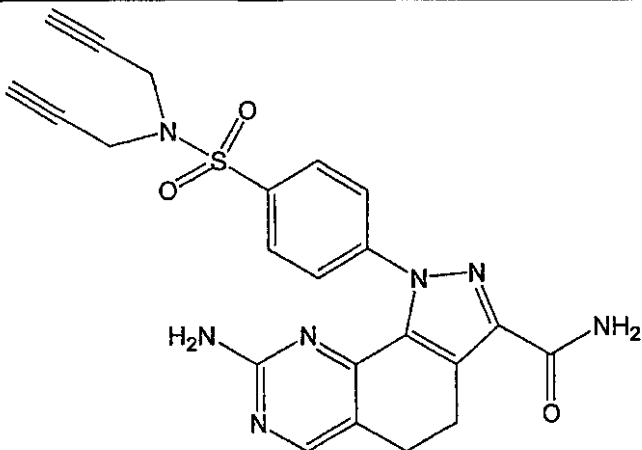
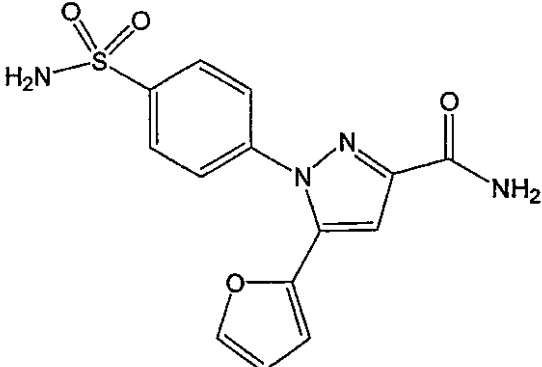
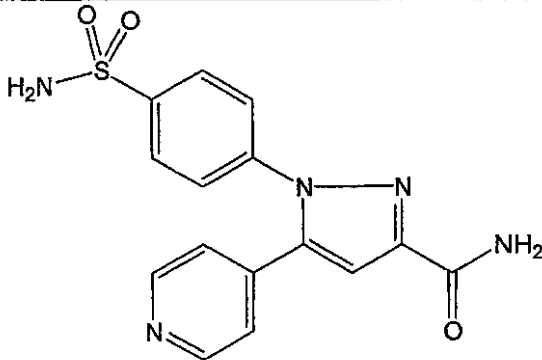
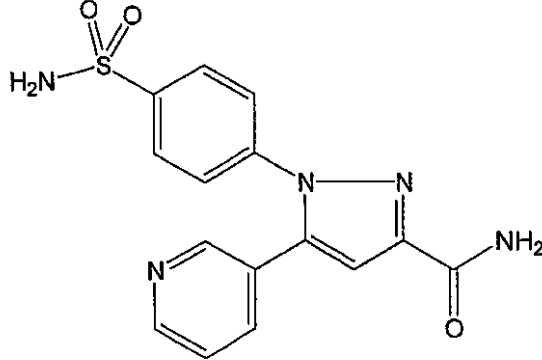
10

20

30

【 0 0 8 5 】

【表 8】

TABLE 1	
Compound No.	Compound
25	
26	
27	
28	

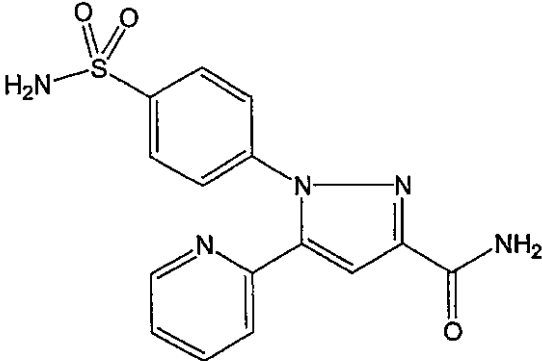
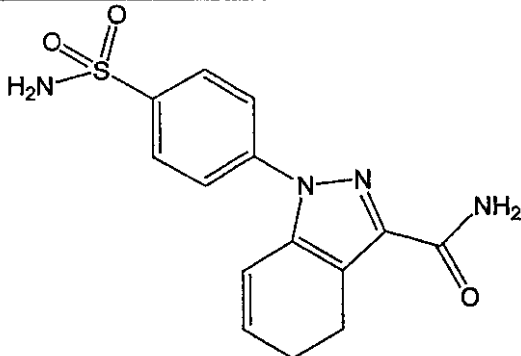
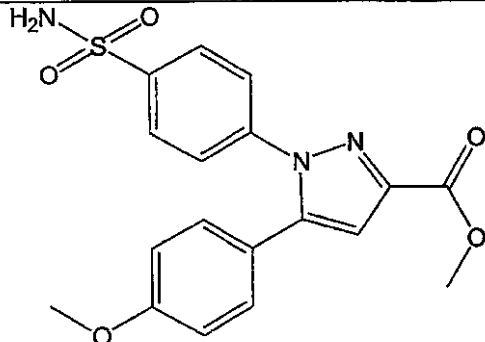
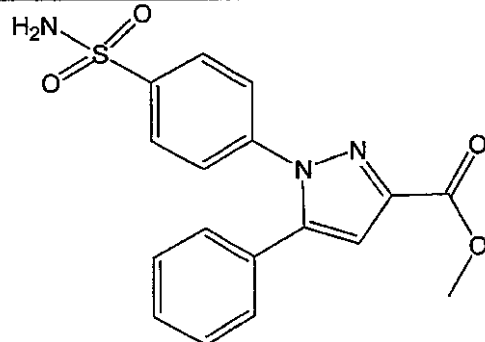
10

20

30

40

【表 9】

TABLE 1	
Compound No.	Compound
29	 <chem>NC(=O)c1cc(C2=CN=CN2c3ccc(S(=O)(=O)N)cc3)c4ccncc4</chem>
30	 <chem>NC(=O)c1c2ccccc2nn1c3ccc(S(=O)(=O)N)cc3</chem>
31	 <chem>COC(=O)c1cc(C2=CN=CN2c3ccc(OC)cc3)c4nn(C5=CC=C(C(=O)N)S5=O)cc4</chem>
32	 <chem>COC(=O)c1cc(C2=CN=CN2c3ccc(OC(=O)N)cc3)c4ccccc4</chem>

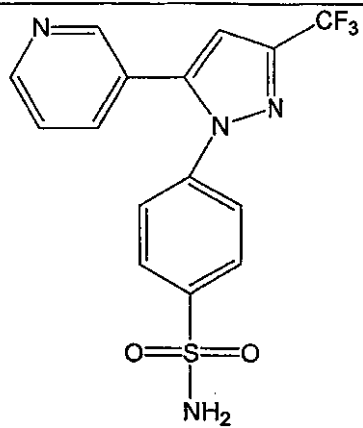
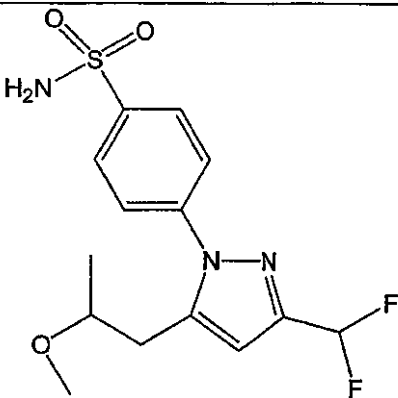
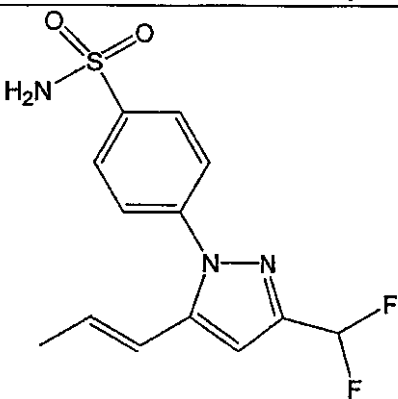
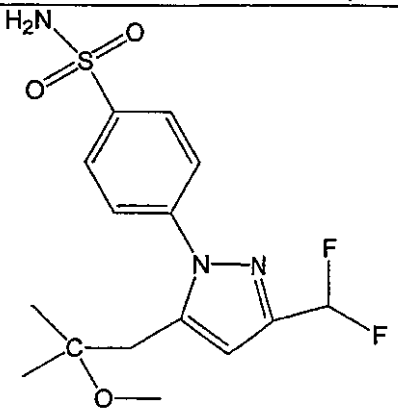
10

20

30

40

【表 10】

TABLE 1	
Compound No.	Compound
33	
34	
35	
36	

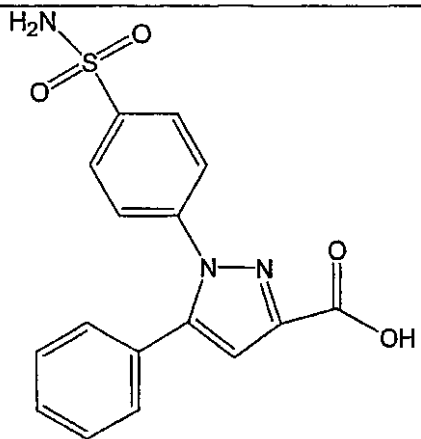
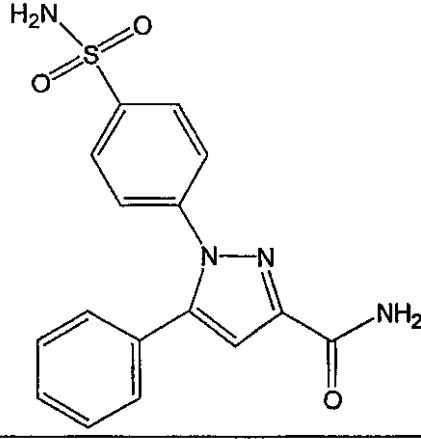
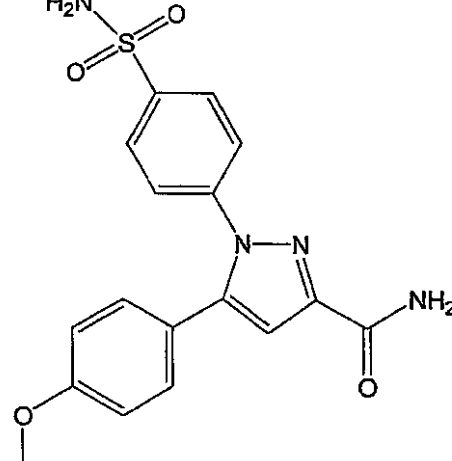
10

20

30

40

【表 1 1】

TABLE 1	
Compound No.	Compound
37	
38	
39	

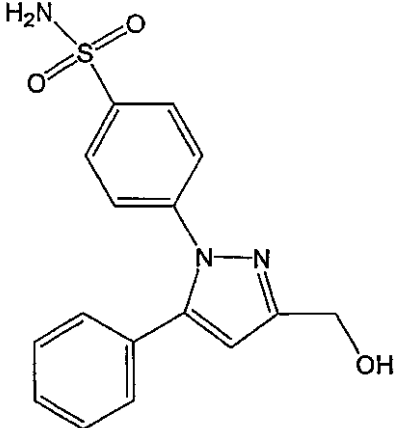
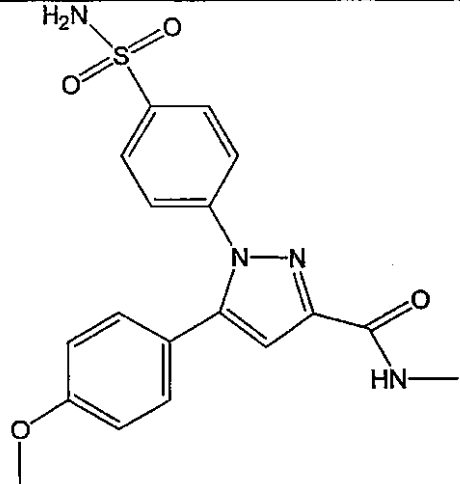
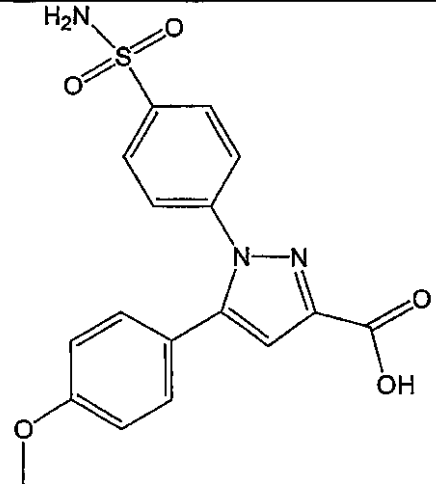
10

20

30

40

【表 1 2】

TABLE 1	
Compound No.	Compound
40	
41	
42	

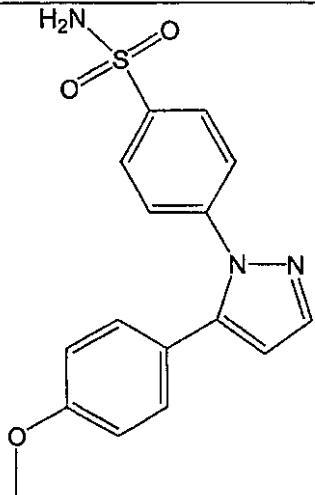
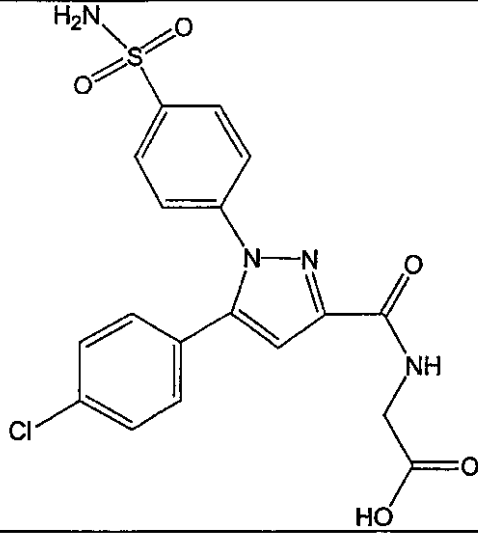
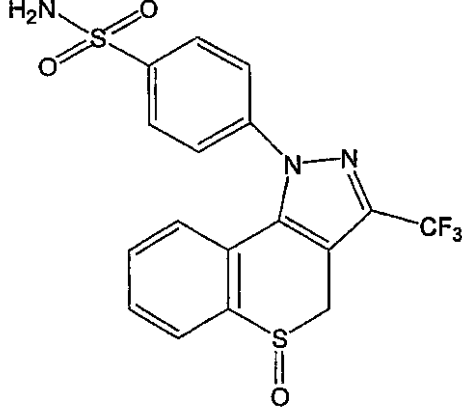
10

20

30

40

【表 1 3】

TABLE 1	
Compound No.	Compound
43	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2ccnn2-c3ccc(S(=O)(=O)N)cc3</chem>
44	 <chem>OC(=O)CNCC(=O)c1cc(Cc2ccc(Cl)cc2)nn1-c3ccc(S(=O)(=O)N)cc3</chem>
45	 <chem>FC(F)(F)c1c2cc3ccccc3sc2n1-c4ccc(S(=O)(=O)N)cc4</chem>

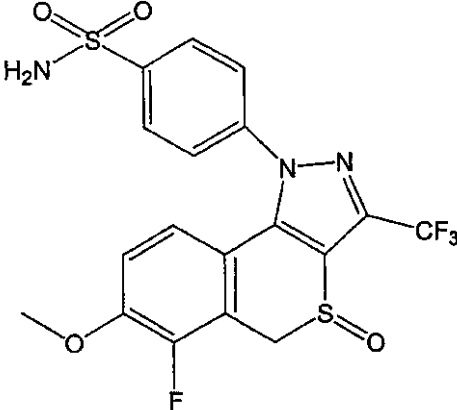
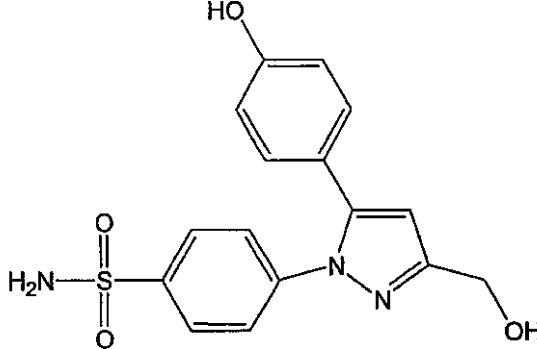
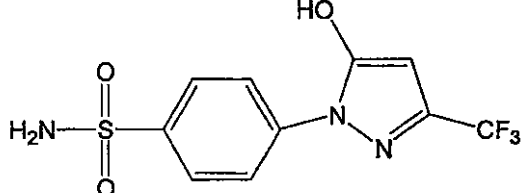
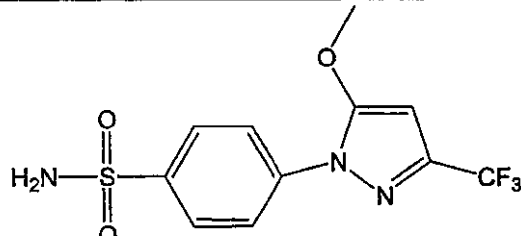
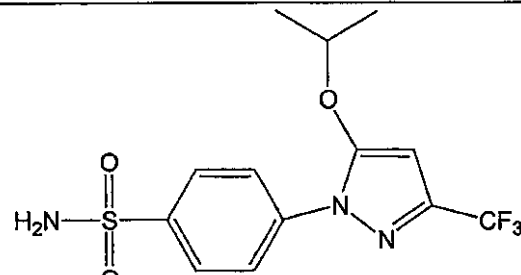
10

20

30

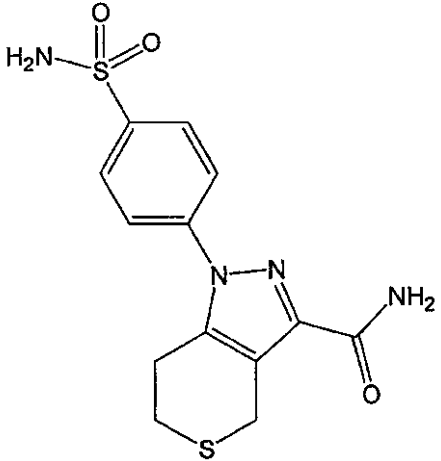
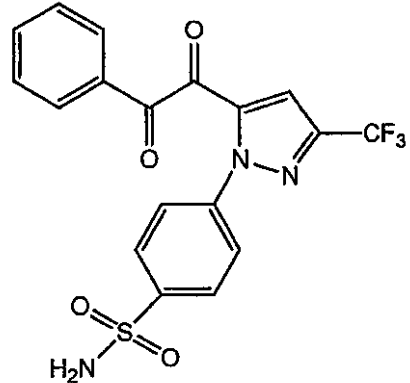
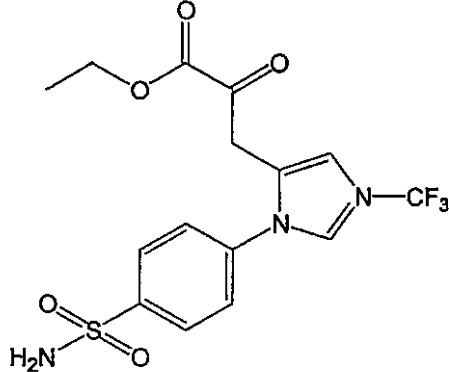
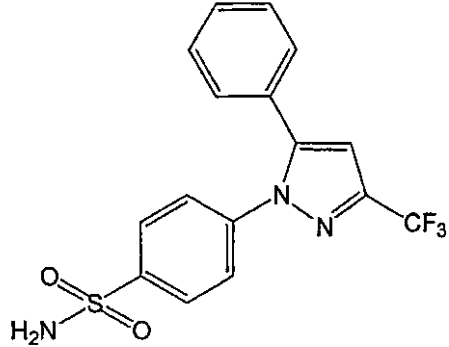
40

【表 1 4】

Compound No.	Compound
46	
47	
48	
49	
50	

【 0 0 9 2 】

【表 1 5】

Compound No.	Compound
51	
53	
54	
55	

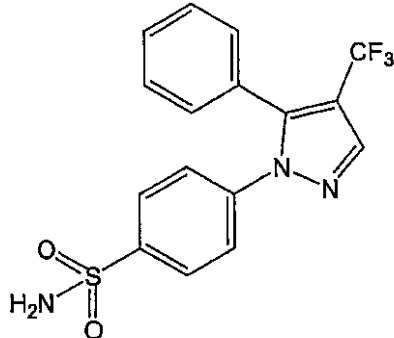
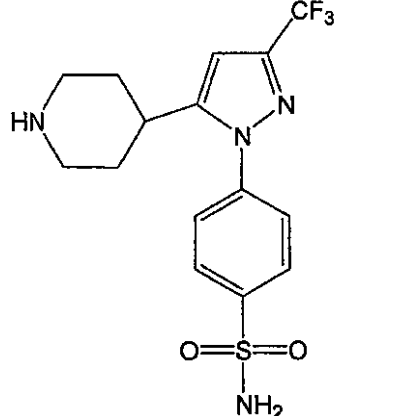
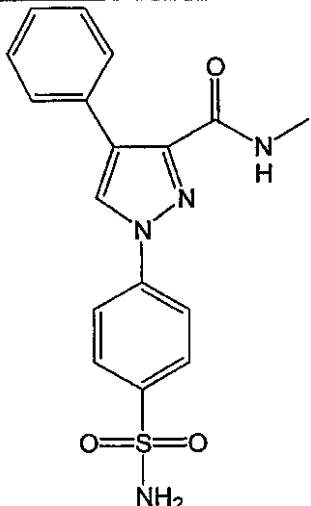
10

20

30

40

【表 1 6】

TABLE 1	
Compound No.	Compound
56	
57	
58	

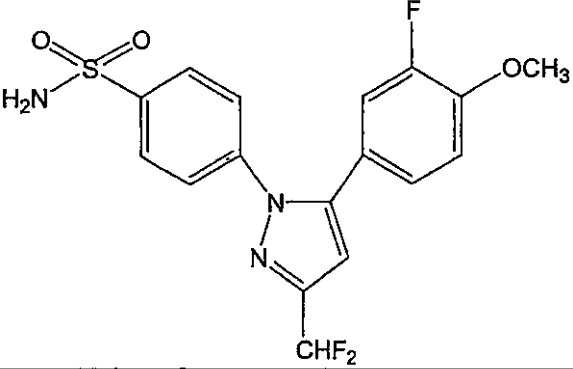
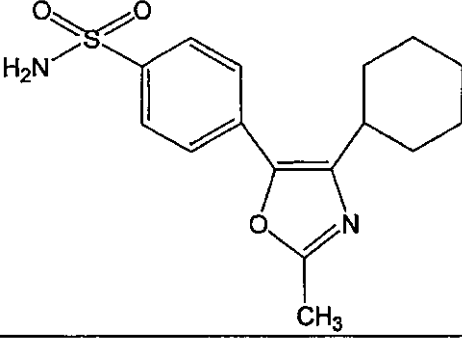
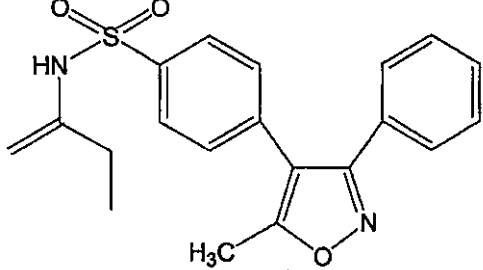
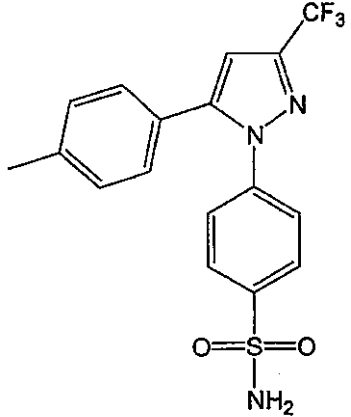
10

20

30

【 0 0 9 4 】

【表 17】

Compound No.	Compound
59	
60	
61	
62	

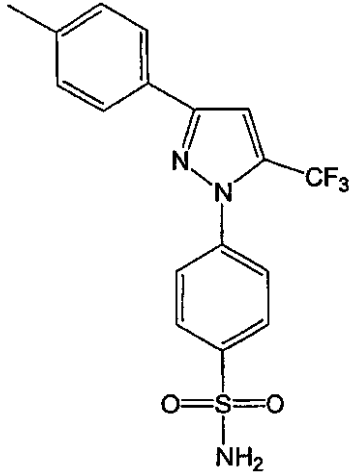
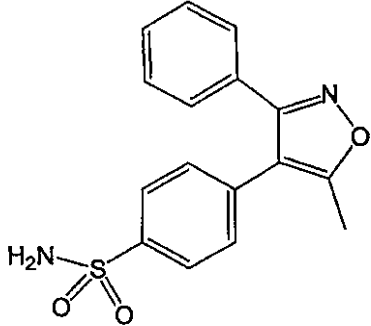
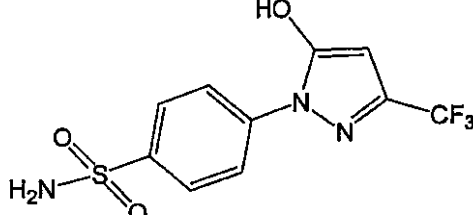
10

20

30

40

【表 18】

TABLE 1	
Compound No.	Compound
63	
64	
65	

10

20

30

【0096】

本発明に用いる炭酸脱水酵素阻害剤は、互変異性体、幾何異性体または立体異性体で存在できる。一般的に言えば、互変異性体、幾何異性体または立体異性体で存在する適切な炭酸脱水酵素阻害剤は、100 μM以下の濃度で存在する場合、約25%、さらに一般的には約50%、そしてよりさらに一般的には約75%、炭酸脱水酵素活性を阻害する化合物である。本発明は、シスおよびトランス幾何異性体、EおよびZ幾何異性体、R-およびS-エナンチオマー、ジアステレオマー、d体、1体、そのラセミ混合物およびそれらの他の混合物を含む、かかる化合物を全て考慮に入れる。かかる互変異性体、幾何異性体または立体異性体の薬学的に許容される塩もまた本発明に含まれる。"シス"および"トランス"という用語は、本明細書においては、それぞれ、二重結合により結合している2個の炭素原子が、1個の水素原子を二重結合の同一側に有する("シス")かあるいは二重結合の反対側に有する("トランス")幾何異性の形状を言う。記載した化合物の一部はアルケニル基を含むが、これは、シスおよびトランスまたは"E"および"Z"幾何異性体をこれらが含むことを意味する。さらに、記載した化合物の一部は1以上の立体中心を含むが、これは、存在する立体中心のそれぞれに関して、R体、S体、またはR体およびS体の混合物をこれらが含むことを意味する。

40

【0097】

治療される症状

50

一般的に言えば、治療中の生理状態に炭酸脱水酵素の阻害が有効に作用するような治療を必要とする被験者において、炭酸脱水酵素媒介疾患または関連疾患のいずれをも治療または予防するために、式 (I) - (V I I) のいずれかを有する炭酸脱水酵素阻害剤が使用できる。

【 0 0 9 8 】

高眼圧

一部の側面において、本方法は被験者における高 " 眼圧 " (I O P) を下降させる方法を提供する。多くの眼疾患は、視神経への高眼圧による悪影響に一部起因する。式 (I) - (V I I) のいずれかに相当する炭酸脱水酵素阻害剤は、高眼圧に介在される被験者におけるいずれの眼疾患の治療にも使用できる。一例として、緑内障は、視神経への眼圧上昇による悪影響に一部起因する進行性神経障害により特徴づけられる。正常者において、I O P は 1 2 ~ 2 0 m m H g であり、平均はおおよそ 1 6 m m H g である。例えば 2 2 m m H g 以上の数値においては眼が影響を受ける可能性があり、治療せずに放っておいた場合には緑内障を発症する危険がある。

10

【 0 0 9 9 】

式 (I) - (V I I) のいずれかを有する炭酸脱水酵素阻害剤に加えて、本組成物は房水モジュレーターである第 2 の薬剤を含むこともできる。I O P を下降させる限りにおいて、いずれの房水モジュレーターであっても使用することができる。一般に、房水モジュレーターは、房水の産生の減少をもたらすことにより I O P を下降させることができる。房水モジュレーターはまた、前眼房からの房水の流出を増加させることにより I O P を下降させることができる。その上、房水モジュレーターは前眼房からの房水の流入を減少させることにより I O P を下降させることができる。

20

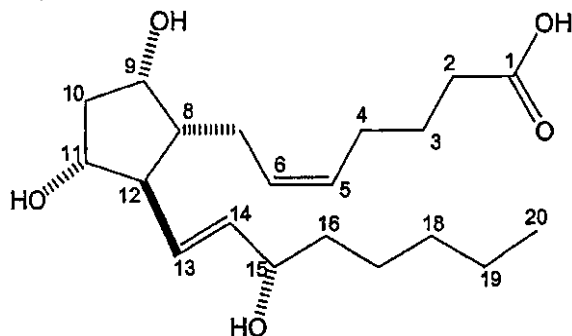
【 0 1 0 0 】

1 つの側面において、房水モジュレーターはプロスタグランジンまたはプロスタグランジン類似体である。天然に存在するプロスタグランジンは C 2 0 不飽和脂肪酸である。房水の産生、流入または流出を変化させることにより I O P を下降させる能力のあるいずれのプロスタグランジンまたはプロスタグランジン類似体であっても、本組成物に使用できる。本組成物に使用できる適切なプロスタグランジンは、プロスタグランジン A、プロスタグランジン B、プロスタグランジン D、プロスタグランジン E、プロスタグランジン F またはそれらの任意の組み合わせを含む。一般的に、用いられるプロスタグランジンは、P G F ₂ a などのプロスタグランジン F またはプロスタグランジン F の相同体である。一例として、P G F ₂ a は、脂環式環上の C₉ および C₁₁ 位のヒドロキシル基、C₅ および C₆ 間のシス二重結合、および C₁₃ および C₁₄ 間のトランス二重結合により特徴づけられる。P G F ₂ a は以下の式を有する。

30

【 0 1 0 1 】

【 化 1 2 】



40

【 0 1 0 2 】

他の実施態様において、房水モジュレーターはプロスタグランジン類似体である。一般的に、適切なプロスタグランジン類似体は、I O P を降下させるプロスタグランジンと構造と機能において類似するいずれの類似体も含む。この実施態様の 1 つの選択肢において、プロスタグランジン類似体はプロスタグランジン F P 受容体アンタゴニストである。こ

50

の実施態様の他の選択肢において、プロスタグランジン類似体はプロスタグランジン F_{2a} 類似体である。1つの実施態様において、プロスタグランジン F_{2a} 類似体はラナプロストである。他の実施態様において、 F_{2a} 類似体はトラボプロストである。この実施態様のより他の選択肢において、プロスタグランジン類似体はウノプロストンである。この実施態様の他の選択肢において、プロスタグランジン類似体はプロスタミドである。一般的に言えば、用いるプロスタミドは天然または合成プロスタミドである。1つの実施態様において、プロスタミドは合成類似体のビマトプロストである。クロプロステノール、フルプロステノール、ラタノプロスト、およびトラボプロストを含むいくつかのプロスタグランジンおよびプロスタグランジン類似体の製造方法および医薬プロフィールが、米国特許第 5,510,383 号にさらに十分に記載されている（その全体が本明細書に参照として包含される）。

10

【0103】

他の側面において、房水モジュレーターは アドレナリン受容体アンタゴニストである。アドレナリン受容体アンタゴニストは、 α_1 アドレナリン受容体または β_2 アドレナリン受容体などの - アドレナリン受容体と結合する。これらの受容体と結合することにより、アドレナリン受容体アンタゴニストは、体が持つ天然のエピネフリンがこれらの受容体に結合する能力を低下させ、それにより眼における毛様体組織による房水分泌を減少させることを含む、体の交感神経系における種々のプロセスの阻害をもたらす。一般的に言えば、房水の産生、流入または流出を変化させることにより IOP を下降させる能力のあるいずれの アドレナリン受容体アンタゴニストも本組成物に使用できる。一部の実施態様において、アドレナリン受容体アンタゴニストは α_1 アドレナリン受容体に関して選択的であることができる。一例として、適切な選択的 α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストはベタキソロールおよびそのエナンチオマーであるレボベタキソロールを含む。他の実施態様において、アドレナリン受容体アンタゴニストは、 α_1 アドレナリン受容体および β_2 アドレナリン受容体の両方を遮断する、非選択的なものであることができる。適切な非選択的 アドレナリン受容体アンタゴニストの例は、チモロール、レボブノロール、カルテオロールおよびメチプラノロールを含む。

20

【0104】

さらに他の側面において、房水モジュレーターはアドレナリンアゴニストである。アドレナリンアゴニストは、一般的に、アドレナリン受容体に結合し、かつ刺激し、房水の産生の抑制を含む、アドレナリンおよびノルアドレナリンの応答と類似する応答をもたらす。一般に、房水の産生、流入または流出をかえることにより IOP を下降させる能力のあるアドレナリン受容体アゴニストを本発明に使用できる。1つの実施態様において、アドレナリン受容体アゴニストは β_2 アドレナリン受容体アゴニストである。一例として、適切な β_2 アドレナリン受容体アゴニストはアブラクロニジンおよびブリモニジンを含む。他の実施態様において、アドレナリン受容体アゴニストはエピネフリンである。一部の実施態様において、アドレナリン受容体アゴニストはホウ酸エピネフリル、塩酸エピネフリンまたは重酒石酸エピネフリンなどのエピネフリンの薬学的に許容される塩であることができる。他の実施態様において、アドレナリン受容体アゴニストはジピベフリンなどのエピネフリンのプロドラッグであることができる。

30

40

【0105】

さらに他の側面において、房水モジュレーターは縮瞳薬である。一般的に言えば、縮瞳薬は2つのカテゴリー（直接型および間接型コリン作動薬）に分類される。その分類はともかくとして、縮瞳薬は一般的に平滑筋のムスカリン受容体を刺激することにより IOP を下降させ、小柱網の拡大をもたらし、房水の流出を増加させる。一例として、適切な直接型コリン作動薬はピロカルピン、ピロカルピン塩酸塩、およびカルバコールを含む。適切な間接型コリン作動薬はヨウ化エコチオフェート、エコチオフェート、デマカリウム、およびフィゾスチグミンを含む。

【0106】

他の側面において、房水モジュレーターは式 (I) - (VII) のいずれかを有する炭

50

酸脱水酵素阻害剤以外の炭酸脱水酵素阻害剤である。炭酸脱水酵素は、眼における毛様体組織による房水産生に必要な重炭酸塩の産生に関連している。したがって、炭酸脱水酵素を阻害することにより房水の産生がかなり抑えられる。一般的に言えば、炭酸脱水酵素阻害剤は、 CO_2 および H_2CO_3 の相互変換 ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$) を触媒する金属タンパク質酵素のいずれの異性体も阻害することができる。しかしながら、一般的に、炭酸脱水酵素阻害剤は炭酸脱水酵素 I、炭酸脱水酵素 II または炭酸脱水酵素 IV アイソフォームを阻害する。適切な炭酸脱水酵素阻害剤の例は、アセタゾラミド、メタゾラミド、ドルゾラミド塩酸塩点眼液、ドルゾラミド塩酸塩 - チモロールマレイン酸塩点眼液、プリンゾラミド塩酸塩、ドルゾラミド、およびプリンゾラミドを含む。

【0107】

10

IOP を下降させるために使用することができる他の房水モジュレーターは、アナンダミンなどのカンナビノイド薬効群；PKC 選択的および非選択的阻害剤薬効群；rho キナーゼ阻害剤薬効群；およびそれらの組み合わせ；コルチコステロイド受容体アンタゴニスト；選択的および非選択的ドーパミン D₁ - 1 アゴニスト；TNF アンタゴニスト；ソマトスタチン選択的 sst₄ アゴニスト；アンジオテンシン II アンタゴニスト；チロキシン；アデノシン 3 アンタゴニスト、パフィロマイシンなどの液胞型プロトン ATPアーゼ阻害剤；ナトリウム水素対向輸送体阻害剤；塩化物アニオン交換輸送体；およびそれらの組み合わせを含む。

【0108】

本組成物は、1 以上の房水モジュレーターを含むことができると考えられる。一般的に言えば、異なる受容体部位または酵素に異なる作用様式を有するがお互いに拮抗しない薬剤を含むように、組み合わせが選択される。具体例をあげれば、奏効しない組み合わせはプリモニジンおよび遮断薬ならびにプリモニジンおよびエピネフリンを含むことができる。プリモニジンおよび遮断薬の両方とも、毛様体上皮における cAMP の生成を抑制するが、一方ではプリモニジンが間接的に阻害するアデニルシクラーゼ酵素をエピネフリンがアップレギュレートする。他の具体例をあげれば、奏効する組み合わせは遮断薬およびコリン作動薬あるいは遮断薬および炭酸脱水酵素阻害剤を含むことができるが、これは両方の組み合わせが異なる受容体部位または酵素を標的にする薬剤を含むからである。

20

【0109】

30

眼疾患

他の実施態様において、炭酸脱水酵素媒介疾患は眼疾患である。炭酸脱水酵素により利益を得る眼疾患は、視神経症および嚢胞様黄斑浮腫を含む。補助的な実施態様において、眼疾患は緑内障である。どんなタイプの緑内障であっても本発明の化合物により治療できる。一例として、本化合物は開放性緑内障、急性閉塞隅角緑内障および続発性緑内障の治療に使用できる。

【0110】

式 (I) - (VII) のいずれかを有する化合物は、眼疾患の治療または予防に有用性を有すると当該技術分野に知られているいずれの他の薬物または薬剤と共に投与することもできる。1 つの実施態様において、本発明の化合物は、アセタゾラミド、Darane (登録商標)、Diamox (登録商標)、Neptazane (登録商標) などの眼疾患の治療に有効であるとして知られている他の炭酸脱水酵素阻害剤と共に同時投与することができる。この実施態様の選択肢において、式 (I)、(II)、または (III) を有する化合物は、緑内障の治療のために浸透圧利尿薬 (例えばマンニトール)、縮瞳薬 (例えば Isopto Carpine (登録商標)、Pilocar (登録商標)、Pilopine (登録商標)、Pilocarpine (登録商標)) または Ocusert (登録商標)、エピネフリン (例えば Epifrin (登録商標) または Propine (登録商標))、 α -アドレナリンアゴニスト (例えば Alphagan (登録商標)、Iopidine (登録商標)、Trusopt (登録商標))、または遮断薬 (例えば Betagan (登録商標)、Betoptic (登録商標)、Ocupress (登録商標)、Timoptic (登録商標)、Optipranolol (登録商標)、または Betimol (登録商標)) と共に同時投与される。この実施態様の

40

50

さらに他の選択肢において、式 (I) - (V I I) のいずれかを有する化合物は、緑内障の治療のために、ラタノプロスト (即ち Xalatan (登録商標)) 、トラボプロスト、ビマトプロスト、またはウノプロストールを含む 1 以上の眼内圧あるいは眼圧降下薬と共に同時投与される。この実施態様のさらに他の選択肢において、本発明の化合物は、緑内障の治療のために、局所投与用として、粘滑薬、抗生物質、抗ウイルス薬、ステロイド、NSAID および他の抗炎症剤、アセチルコリン遮断薬、アドレナリンアゴニスト、 - アドレナリン遮断薬および他の緑内障治療薬、降圧剤、抗ヒスタミン剤、または抗白内障などの他の薬剤と共に同時投与される。この実施態様に用いる適切な薬剤は、アセプトロール、アセクリジン、アセチルサリチル酸 (アスピリン) 、アセチルスルフィソオキサゾール、アルクロフェナック、アルプレノロール、アムフェナック、アミロリド、アミノカプロン酸、p - アミノクロニジン、アミノゾラミド、アニシンジオン、アパファント、アテノロール、バシトラシン、ベノキサプロフェン、ベノキシネート、ベンゾフェナック、ベパファント、ベタメタゾン、ベタキソロール、ベタンコール、プリモニジン、プロモフェナック、プロムヘキシン、ブクロキシ酸、ブピバカイン、ブチブフェン、カルバコール、カルプロフェン、セファレキシン、クロラムフェニコール、クロロジアゼボキシド、クロロプロカイン、クロロプロパミド、クロロテトラサイクリン、シクロプロフェン、シンメタシン、シプロフロキサシン、クリダナク、クリンダマイシン、クロニジン、クロニキシン、クロピラック、コカイン、クロモリン、シクロペントレート、シプロヘプタジン、デメカリウム、デキサメタゾン、ジブカイン、ジクロフェナク、ジフルシナル、ジピペフリン、ドルゾラミド、エノキサシン、エベレゾリド、エピネフリン、エリスロマイシン、エセリン、エストラジオール、エタクリン酸、エチドカイン、エトドラク、フェンブフェン、フェンクロフェナック、フェンクロラック、フェノプロフェン、フェンチアザク、フルフェナミン酸、フルフェニサル、フルノキサプロフェン、フルオロシノロン、フルオロメトロン、フルルビプロフェンおよびそれらのエステル、プロピオン酸フルチカゾン、フラプロフェン、フロブフェン、フロフェナック、フロセミド、ガンシクロビル、ゲンタマイシン、グラミシジン、ヘキシルカイン、ホマトロピン、ヒドロコルチゾン、イブフェナク、イブプロフェンおよびそのエステル、イドクスウリジン、インドメタシン、インドプロフェン、インターフェロン、イソブチルメチルキサンチン、イソフルオロフェート、イソプロテレノール、イソキセパク、ケトプロフェン、ケトロラック、ラベトロール、ラクトロラック、レボ - ブノロール、リドカイン、リネゾリド、ロナゾラク、ロテブレドノール、メクロフェナメート、メドリゾン、メフェナミン酸、メピバカイン、メタプロテレノール、メタナミン、メチルプレドニゾロン、メチアジニック、メトプロロール、メトロニダゾール、ミノパファント、ミロプロフェン、モディパファント、ナブメトム、ナドロール、ナモキシレート、ナファゾリン、ナプロキセンおよびそのエステル、ネオマイシン、ネパフェナック、ニトログリセリン、ノルエピネフリン、ノルフロキサシン、ヌパファント、オルフロキサシン、オロパタジン、オキサプロジン、オキセピナック、オキシフェンブタゾン、オキシプレノロール、オキシテトラサイクリン、ペニシリン類、ペルフロキサシン、フェナセチン、フェナゾピリジン、フェニラミン、フェニルブタゾン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、ホスホリン、ピロカルピン、ピンドロール、ピラゾラク、ピロキシカム、ビルプロフェン、ポリミキシン、ポリミキシン B 、プレドニゾロン、プリロカイン、プロベネシド、プロカイン、プロパカイン、プロチジン酸、リメキシロン、サルブタモール、スコポラミン、ソタロール、スルファセタミド、スルファニル酸、スリンダック、スプロフェン、テノキシカム、テルブタリン、テトラカイン、テトラサイクリン、テオフィラミン、チモロール、トブラマイシン、トルメチン、トリアムシノロン、トリメトプリム、トロスペクトマイシン、バンコマイシン、ビダラビン、ビタミン A 、ワルファリン、ゾメピラックおよびそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【 0 1 1 1 】

腫瘍性疾患

さらに他の実施態様において、炭酸脱水酵素媒介疾患は、腫瘍性疾患または関連疾患である。式 (I) - (V I I) のいずれかを有する化合物は、炭酸脱水酵素阻害により利益

を得るいずれの腫瘍性疾患の治療または予防にも用いることができる。一例として、これらの腫瘍性疾患または関連疾患は、腎癌、白血病、肺癌、卵巣癌、メラノーマ、結腸癌、中枢神経系の癌、前立腺癌、子宮頸癌および乳癌を含む。

【0112】

式(I) - (VII)のいずれかを有する化合物は、腫瘍性疾患または関連疾患の治療または予防に有用性を有するとして当該技術分野に公知であるいずれの他の薬物または薬剤と共に投与することもできる。1つの実施態様において、抗腫瘍剤は葉酸拮抗剤（例えばメトトレキサート）、ピリミジンアンタゴニスト（例えばシタラビン、フロックスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、またはゲムシタピン）、プリンアンタゴニスト（例えばクラドリビン、メルカプトプリン、またはチオグアニン）、およびアデノシンデアミナーゼ阻害剤（例えばペントスタチン）を含む代謝拮抗剤である。他の実施態様において、抗腫瘍剤はクロラムブシル、シクロホスファミド、ブスルファン、イホスファミド、メルファラン、またはチオテパなどのアルキル化剤である。さらに他の実施態様において、抗腫瘍剤はシスプラチン、カルボプラチン、プロカルバジン、ダカルバジン、またはアルトレタミンなどのアルキル化剤である。さらに他の実施態様において、抗腫瘍剤はブレオマイシン、ダクチノマイシン、またはマイトマイシンなどの抗腫瘍性抗生物質である。さらに他の実施態様において、抗腫瘍剤はインターフェロンなどの免疫学的薬剤である。他の実施態様において、抗腫瘍剤はピンカアルカロイド（例えばピンブラスチン、ピンクリスチンまたはビノレルビン）、エピポドフィロトキシン（例えばエトポシドまたはテニポシド）、タキサン系薬剤（例えばドセタキセルまたはパクリタキセル）、およびカンブトテシン（例えばトポテカンまたはイリノテカン）を含む植物アルカロイドである。もちろん、式(I) - (VII)のいずれかを有する化合物と共に投与される特定の抗腫瘍剤は、治療される腫瘍性疾患の種類およびその進行段階によってかなり変化することを当業者は理解するであろう。

10

20

【0113】

浮腫

さらに他の実施態様において、炭酸脱水酵素媒介疾患または関連疾患は浮腫である。一例として、浮腫は鬱血性心不全、肝臓不全、肺不全または腎不全に起因することができ、浮腫は薬物性浮腫であることができ、あるいは浮腫は心臓、脳、眼、肺、血管、肝臓、腸、喉または胃を含む被験者の体の任意の部分の一般的浮腫であることができる。

30

【0114】

1つの実施態様において、式(I) - (VII)のいずれかを有する化合物は、浮腫の治療または予防に有効な任意の薬剤と共に投与することもできる。一般的に言えば、この実施態様において用いられる薬剤は一般的に利尿薬である。一例として、浮腫が肺、肝臓または心不全と関連する場合、適切な利尿薬はフロセミド（例えばlasix（登録商標））である。他の例としては、浮腫が緑内障と関連する場合、適切な利尿薬はアセタゾラミドである。他の適切な利尿薬は、ブメタニド、エタクリネート、トルセミド、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、インダパミド、メトラゾン、スピロノラクトン、トリウムテレン、アミロリド、エタクリン酸、メタゾラミド、プリンゾラミド塩酸塩、ドルゾラミド、およびプリンゾラミドを含む。当業者は、特定の種類の浮腫の治療のために式(I) - (VII)のいずれかを有する炭酸脱水酵素阻害剤と共に同時投与される適切な利尿薬を容易に選択することができる。

40

【0115】

周期性四肢麻痺

さらに他の実施態様において、炭酸脱水酵素媒介疾患または関連疾患は周期性四肢麻痺である。一般的に言えば、式(I) - (VII)のいずれかを有する化合物を被験者に投与することにより任意のタイプの周期性四肢麻痺を治療できる。1つの実施態様において、周期性四肢麻痺は低カリウム血症性周期性四肢麻痺である。他の実施態様において、周期性四肢麻痺は高カリウム血症性周期性四肢麻痺である。

【0116】

50

式(Ⅰ) - (ⅤⅠⅠ)のいずれかを有する化合物に付け加えて、周期性四肢麻痺の治療のための併用療法において、カリウムもまた投与できる。

【0117】

高山病

他の実施態様において、炭酸脱水酵素媒介疾患は高山病即ち山岳病である。一般的に、式(Ⅰ) - (ⅤⅠⅠ)のいずれかを有する化合物を被験者に投与することにより任意のタイプの高山病を治療できる。1つの実施態様において、高山病は急性高山病である。他の実施態様において、高山病は中程度の高山病である。さらに他の実施態様において、高山病は重篤な高山病である。

【0118】

1つの実施態様において、式(Ⅰ) - (ⅤⅠⅠ)のいずれかを有する化合物は、高山病の治療または予防に有用な任意の薬剤と共に投与することもできる。一般的に言えば、この実施態様に用いる薬剤は、一般的に式(Ⅰ) - (ⅤⅠⅠ)のいずれかを有する化合物以外の炭酸脱水酵素阻害剤である。適切な炭酸脱水酵素阻害剤アセタゾラミド、メタゾラミド、プリンゾラミド塩酸塩、ドルゾラミド、およびプリンゾラミドを含む。

【0119】

シスチン結石および尿酸結石

さらに他の実施態様において、炭酸脱水酵素媒介疾患はシスチン結石または尿酸結石である。この実施態様の1つの選択肢において、式(Ⅰ) - (ⅤⅠⅠ)のいずれかを有する化合物はシスチン結石または尿酸結石の治療または予防に有効な任意の薬剤と共に投与することができる。一般的に言えば、この実施態様に用いられる薬剤は、一般的に利尿薬である。適切な利尿薬はフロセミド、ブメタニド、エタクリネート、トルセミド、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、インダパミド、メトラゾン、スピロノラクトン、トリウムテレン、アミロリド、エタクリン酸、アセタゾラミド、メタゾラミド、プリンゾラミド塩酸塩、ドルゾラミド、およびプリンゾラミドである。

【0120】

シクロオキシゲナーゼ - 2 媒介性疾患

その上、式(Ⅰ) - (ⅤⅠⅠ)のいずれかを有するいくつかの化合物は炭酸脱水酵素阻害剤であると共にシクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤でもあるので、これらの化合物はシクロオキシゲナーゼ - 2 媒介性疾患の予防または治療にも好都合に使用することもできる。シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害により利益を得る典型的な疾患は、炎症の治療または予防を含み、そして疼痛および頭痛の治療における鎮痛剤または発熱の治療のための解熱剤などの他の炎症性疾患の治療または予防を含む。例えば、式(Ⅰ) - (ⅤⅠⅠ)のいずれかを有する化合物は、リウマチ様関節炎、脊椎関節症、通風性関節炎、変形性関節症、全身性エリスマトーデスおよび若年性関節炎を非限定的に含む関節炎の治療または予防に有用である。本化合物はまた、喘息、気管支炎、生理痛、腱炎、滑液包炎、乾癬、湿疹、熱傷および皮膚炎、などの皮膚関連疾患ならびに白内障手術および屈折矯正手術などの眼手術を含む術後炎症の治療または予防にも有用である。その上、本化合物は炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群および潰瘍性大腸炎などの消化管疾患の治療または予防に使用できる。本化合物はまた、血管疾患、偏頭痛、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、ホジキン病、強皮症、リウマチ熱、Ⅰ型糖尿病、重症筋無力症を含む神経筋接合部疾患、多発性硬化症を含む白質疾患、サルコイドーシス、ネフロローゼ症候群、ベーチェット症候群、多発性筋炎、歯肉炎、腎炎、過敏症、損傷後に生じる腫れ、心筋虚血などの疾患における炎症の治療または予防に使用することもできる。

【0121】

さらに他の実施態様において、式(Ⅰ) - (ⅤⅠⅠ)のいずれかを有する化合物は、炭酸脱水酵素およびシクロオキシゲナーゼ - 2 の両方を阻害することにより利益を得る疾患または関連疾患の治療または予防に使用される。上記で詳しく述べた適応のいずれかに加え、かかる適応はまた眼または眼球の炎症の治療を含み、さらに具体的には網膜炎、結膜炎、網膜症、ブドウ膜炎および眼または眼球のしゅう明などの眼疾患、および炭酸脱水酵

10

20

30

40

50

素阻害薬物または薬剤の治療にตอบสนองして眼圧の上昇がある場合の眼組織への急性損傷の治療を含むがこれに限定されない。この実施態様の選択肢において、式(I) - (VII)のいずれかを有する化合物は、角膜移植拒絶反応、損傷または感染後に生じる眼または眼内血管新生または網膜の血管新生、糖尿病性網膜症、黄斑変性、後水晶体線維増殖および新生血管緑内障の治療のために使用される。この実施態様のさらに他の選択肢において、式(I) - (VII)のいずれかを有する化合物は角膜移植拒絶反応、眼または眼内血管新生、損傷または感染後に生じるものを含む網膜の血管新生、糖尿病性網膜症、黄斑変性、後水晶体線維増殖および新生血管緑内障の治療または予防に使用される。

【0122】

投与経路、製剤および投与量

一般的に言えば、式(I) - (VII)のいずれかを有する化合物は、治療の有効量を送達するいずれの手段によっても投与できる。その上、併用療法の一部として他の薬剤と共に投与する場合、本発明の実施に有用な薬剤を医薬組成物中に製剤化し、同時または順次投与のいずれかにより分離投与することができる。あるいはまた、各薬剤を両方の薬剤を含んでなる単一の組成物中に製剤化することができる。両方の薬剤が単一の組成物中に製剤化されるかそれぞれの薬剤が別の組成物中に製剤化されるかにかかわらず、本組成物は、当明細書に記載の、あるいは当該技術分野に公知の、治療の有効量の両方の薬剤を送達するいずれの手段によっても投与できる。例えば、薬剤の製剤化は、Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania (1975), and Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N. Y. (1980). において議論されている。

【0123】

眼科製剤および投与

1つの側面において、本組成物が眼疾患の治療に用いられる場合、溶液、クリーム、軟膏剤、エマルジョン、サスペンションおよび徐放性製剤などの当該技術分野に公知のいずれの手段によっても眼に直接に投与できる。組成物の眼への投与は、一般的に角膜との薬剤の直接の接触をもたらす、投与した薬剤の少なくとも一部が角膜を通過する。一般に、本組成物は約2～約24時間、さらに一般的には約4～約24時間、そして最も一般的には約6～約24時間の眼中における有効滞留時間を有する。

【0124】

溶液またはサスペンションあるいはその両方の中に薬剤が存在する場合、本発明の組成物は例えば液体の形をとることができる。一般的に本組成物が溶液またはサスペンションとして投与される場合、薬剤の第1の部分が溶液中に存在し、そして薬剤の第2の部分が液体マトリックス中のサスペンション中の微粒子形で存在する。一部の実施態様において、液体組成物はゲル製剤を含むことができる。他の実施態様において、液体組成物は水性である。あるいはまた、本組成物は軟膏剤の形をとることができる。

【0125】

1つの実施態様において、本組成物は水溶液、サスペンションまたは溶液/サスペンションであり、これは点眼剤の形で提供できる。適切なディスペンサーを用いて、各薬剤の所望の投与量を、眼中に所定の滴数投与することにより計量することができる。例えば、25 μ lの滴量で1～6滴を投与することにより、25～150 μ lの組成物が送達される。本発明の水性組成物は一般的に、約0.01%～約50%、さらに一般的には約0.1%～約20%、よりさらに一般的には約0.2%～約10%、そして最も一般的には約0.5%～約5%の、式(I) - (VII)のいずれかを有する化合物の重量/容量を含む。

【0126】

一般的に言えば、本発明の水性組成物は、眼科的に許容されるpHと浸透圧を有する。製剤、組成物または成分に関して“眼科的に許容できる”は、一般的に、治療中の眼またはその機能に、あるいは治療中の被験者の一般健康状態に、持続的で有害な影響を持たないことを意味する。軽度の刺激または“刺すような”感覚などの一時的な作用は、薬剤の

10

20

30

40

50

局所眼投与に通常伴うものであり、かかる一時的な作用の存在は、本明細書に記載される場合、当該の製剤、組成物または成分が”眼科的に許容される”ということと矛盾しないことが認められるであろう。しかしながら、本発明に使用される製剤、組成物および成分は、一般的に一時的にも実質的に有害な影響をもたらさないものである。

【0127】

水性サスペンションまたは溶液/サスペンション組成物において、本薬剤は主にナノ粒子（即ち、最長径で約1000nm以下の固体粒子）の形で存在できる。本組成物の利点は、より迅速に薬剤が放出されることであり、したがって、より大きな粒子径を用いる場合よりも、治療される眼における組成物の滞留時間中にさらに完全に放出されることである。他の利点には、より大きな粒子径と比較した場合の眼への刺激についての潜在力の軽減がある。眼への刺激の軽減は、同様に、かかる刺激により促進される涙液分泌により、治療される眼から組成物が損失する傾向の抑制をもたらす。

【0128】

関連する組成物において、本薬剤は一般的に約10～約2000nmの D_{90} 粒子径を有し、ここで約25%から100重量%の粒子がナノ粒子である。” D_{90} ”は、粒子の最長径において、容量で90%の組成物中の粒子が、この直径より短いような値を有する直径の尺度である。実際的には、容量によるよりも、90重量%に基づく D_{90} の測定が一般的に適切である。

【0129】

1つの組成物において、組成物中の実質的に全ての薬剤粒子は100nm以下である。即ち、ナノ粒子の重量%は100%であるかあるいは100%に近い。一般的に言えば、この実施態様において、本薬剤の平均粒子径は一般的に、約100～約800nmであり、さらに一般的には約150～約600nmであり、そしてよりさらに一般的には約200～約400nmである。ナノ粒子において、本薬剤は結晶形あるいは無定形であることができる。ミリングまたはグラインディングを含むナノ粒子の製造方法により、一般的に結晶形の薬剤が提供されるが、一方で溶液からの沈殿を伴う方法により、一般的に無定形の薬剤が提供される。

【0130】

一部の実施態様において、眼科用組成物は低水溶性薬剤の水性サスペンションであることができるが、ここで一般的に、該薬剤は主にあるいは実質的に完全にナノ粒子形で存在する。理論にとらわれることなく、ナノ粒子からの薬剤の放出は、例えば約10,000nmまたはそれ以上の D_{90} 粒子径を有する一般的な”微粉化された”組成物からの放出よりもかなり速いと考えられる。

【0131】

他の実施態様において、本発明の水性サスペンション組成物は、治療効果の持続を促進し、投与頻度の削減を可能にするために、比較的に速い放出を促進するためのナノ粒子形である薬剤の第1の部分、および、例えば約2から24時間、さらに一般的には約2～12時間にわたって放出するための、治療を受ける眼における薬剤の貯蔵物または貯蔵所を提供できる、約10,000nm以上の D_{90} 粒子径を有する薬剤の第2の部分を含むことができる。

【0132】

さらに他の実施態様において、水性サスペンションは1以上のポリマーを懸濁化剤として含むことができる。有用なポリマーはセルロースポリマー（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）などの水溶性高分子および架橋型カルボキシル含有ポリマーなどの水不溶性ポリマーを含む。

【0133】

本組成物は、1以上の架橋型カルボキシル含有ポリマーの組成物の総重量に対して、重量で、約0.1%～約6.5%、一般的に約0.5%～約4.5%を含んでなる、米国特許第5,192,535号に詳述されている賦形剤を有する、その場で(in situ)ゲル化可能の水溶液、サスペンションまたは溶液/サスペンションであることができる。かか

る水性サスペンションは一般的に無菌であり、約 10 ~ 約 400 mO s M、一般的に約 100 ~ 約 250 mO s M の浸透圧、約 3 ~ 約 6.5、一般的に約 4 ~ 約 6 の pH、そして、#25 スピンドルおよび 13 R 少量サンプルアダプターを備えた Brookfield Digital LV 粘度計を用い、12 rpm、25 で測定するとき、約 1000 ~ 約 30,000 cP s である、眼に投与される場合の初期粘度を有する。さらに一般的には、初期粘度は約 5000 ~ 約 20,000 cP s である。ポリマー構成成分は約 50 μ m 以下、一般的に約 30 μ m 以下、さらに一般的に約 20 μ m 以下、そして最も一般的に約 1 μ m ~ 約 5 μ m の平均粒子径（球状換算した直径）を有し、約 7.2 ~ 約 7.4 の通常の pH を有する眼中的涙液と接触するときサスペンションの粘度が急速に増加しゲルを形成するような程度に軽度架橋している。このゲルの形成により、涙によって排出されずに組成物が長時間眼にとどまることが可能になる。

10

【0134】

本組成物における使用のための適切なカルボキシル含有ポリマーは、アクリル酸、メタクリル酸、エタクリン酸、クロトン酸、アングリカ酸、チグリン酸、 α -ブチルクロトン酸、 α -フェニルアクリル酸、 α -ベンジルアクリル酸、 α -シクロヘキシルアクリル酸、ケイヒ酸、クマール酸およびウンベル酸など、最も一般的にはアクリル酸などの、1 以上のカルボキシル含有モノエチレン性不飽和モノマーから製造される。非ポリアルケニルポリエーテル二官能性架橋モノマー（例えば、ジビニルグリコール）などの 1 以上の多官能性架橋剤などを、重量で、約 5 % 以下、一般的に約 0.1 % ~ 約 5 %、さらに一般的には約 0.2 % ~ 約 1 % 用いて、ポリマーが架橋される。他の適切な架橋剤の例は、2,3-ジヒドロキシヘキサ-1,5-ジエン、2,5-ジメチルヘキサ-1,5-ジエン、ジビニルベンゼン、N,N-ジアリルアクリルアミドおよび N,N-ジアリルメタクリルアミドを含む。ジビニルグリコールが一般的に用いられる。ジビニルグリコールにより架橋されたポリアクリル酸はポリカルボフィルと呼ばれる。ポリカルボフィルを含むポリマー系は、徐放性局所眼科用デリバリーシステムとして、InSite Vision 社（カリフォルニア州アルメダ）から DuraSite の商標名で市販されている。

20

【0135】

他の製剤において、本組成物は、涙液のイオン強度を有する水性媒体と接触するときゲル化する約 0.1 % ~ 約 2 重量 % の多糖を含んでなる、米国特許第 4,861,760 号に詳述されている賦形剤を有する、その場でゲル化可能の水溶液、サスペンションまたは溶液 / サスペンションであることができる。かかる多糖の 1 つはジェランガムである。この組成物は米国特許第 4,861,760 号に詳述されている方法により製造できる。

30

【0136】

さらに他の製剤において、本組成物は、重量で約 0.2 % ~ 約 3 %、一般的には約 0.5 % ~ 約 1 % の、一般的にジェランガム、アルギネートガムおよびキトサンから選択される、ゲル化多糖、および、一般的に、アルキルセルロース（例えば、メチルセルロース、エチルセルロース）、ヒドロキシアルキルセルロース（例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ヒアルロン酸およびその塩、コンドロイチン硫酸およびその塩、アクリルアミドのポリマー、アクリル酸およびポリシアノアクリレート、メタクリル酸メチルおよびメタクリル酸 2-ヒドロキシエチルのポリマー、ポリデキストロース、シクロデキストリン、ポリデキストリン、マルトデキストリン、デキストラン、ポリデキストロース、ゼラチン、コラーゲン、天然増粘剤（例えば、キサンタン、ローカストビーン、アカシア、トラガントおよびカラギナンゴムおよび寒天）、ポリガラクトuron酸誘導体（例えば、ペクチン）、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンおよびポリエチレングリコールから選択される約 1 % ~ 約 50 % の水溶性フィルム形成ポリマーを含んでなる、米国特許第 5,587,175 号に詳述されている賦形剤を有する、その場でゲル化可能の水溶液、サスペンションまたは溶液 / サスペンションであることができる。本組成物は、例えばゼラチン中にカプセル化された潜在した形のカルシウムなどのゲル化促進対イオンを所望により含むことができる。この組成物は、米国特許第 5,587,175 号に詳述されている方法により調製できる。

40

50

【0137】

他の製剤において、組成物は、約0.1%～約5%のカラギナン樹脂を含んでなるヨーロッパ特許第0/424,043号に詳述されている賦形剤を有する、その場でゲル化可能な水溶液、サスペンションまたは溶液/サスペンションであることができる。この実施態様において、重量で18-25%のエステル硫酸を有する - カラギナン、重量で25-34%エステル硫酸を有する - カラギナン、およびその混合物を含む、繰り返し二糖単位あたり2個以下の硫酸基を有するカラギナンが一般的である。

【0138】

さらに他の特定の製剤において、本組成物は、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボマー（アクリル酸ポリマー）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸/アクリル酸ブチルコポリマー、アルギン酸ナトリウムおよびデキストランから選択される眼科的に許容される粘膜付着性ポリマーを含む。

10

【0139】

他の組成物において、本薬剤は眼科的に許容される可溶化剤により少なくとも一部が可溶化されている。“可溶化剤”という用語は、一般的に本薬剤のミセル溶液または真溶液の形成をもたらす物質を含む。特定の眼科的に許容される非イオン性界面活性剤（例えばポリソルベート80）は、眼科的に許容されるグリコール、ポリグリコール（例えば、ポリエチレングリコール400）、およびグリコールエーテルと同様に、可溶化剤として有用であることができる。

【0140】

本発明の溶液および溶液/サスペンション組成物における使用に適した可溶化剤溶液の1つのクラスは、シクロデキストリンである。適切なシクロデキストリンは、 - シクロデキストリン、 - シクロデキストリン、 - シクロデキストリン、アルキルシクロデキストリン（例えば、メチル - シクロデキストリン、ジメチル - シクロデキストリン、ジエチル - シクロデキストリン）、ヒドロキシアルキルシクロデキストリン（例えば、ヒドロキシエチル - シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン）、カルボキシアルキルシクロデキストリン（例えば、カルボキシメチル - シクロデキストリン）、スルホアルキルエーテルシクロデキストリン（例えば、スルホアルキルエーテル - シクロデキストリン）などから選択することができる。シクロデキストリンの眼適用は（Rajewski & Stella (1996), Journal of Pharmaceutical Sciences, 85, 1154, at pages 1155-1159.）に概説されている。所望であれば、（Loftsson著 (1998), Pharmazie, 53, 733-740.）に記載されている様に、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはポリビニルピロリドンなどの水溶性高分子の添加により、シクロデキストリンによる薬剤の錯体形成を促進することができる。

20

30

【0141】

一部の実施態様において、酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸および塩酸などの酸；水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウムおよびトリス - ヒドロキシメチルアミノメタンなどの塩基；およびクエン酸/デキストロース、炭酸水素ナトリウムおよび塩化アンモニウムなどの緩衝液；を含む1以上の眼科的に許容されるpH調整剤または緩衝化剤を、本発明の組成物に含むことができる。かかる酸、塩基および緩衝液は、眼科的に許容される範囲に組成物のpHを維持するために必要な量で含まれる。

40

【0142】

他の実施態様において、組成物の浸透圧を眼科的に許容される範囲にするために必要な量で含まれる、1以上の眼科的に許容される塩が組成物中に含まれる。かかる塩はナトリウム、カリウムまたはアンモニウムカチオンおよび塩素、クエン酸、アスコルビン酸、ホウ酸、リン酸、重炭酸、硫酸、チオ硫酸または重亜硫酸アニオンを有するものを含む。適切な塩は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウムおよび硫酸アンモニウムを含む。所望により、国際特許公開第WO95/03784に開示されているように、ポリマーのびらんの抑制により薬剤の放出を遅らせるための相乗効果

50

剤としてポリマー含有組成物中に、少なくとも2つの解離可能な水素基を有する1以上の眼科的に許容される酸を含むことができる。相乗効果剤として有用な酸は、ホウ酸、乳酸、オルトリン酸、クエン酸、修酸、コハク酸、酒石酸および蟻酸グリセロリン酸を含む。

【0143】

さらに他の実施態様において、組成物の投与に伴う眼の不快症状を軽減するために、米国特許第4,559,343号に詳述されているように、カフェイン、テオブロミンまたはテオフィリンなどの眼科的に許容されるキサンチン誘導体を組成物中に含むことができる。

【0144】

さらに他の実施態様において、微生物活動を抑制するために、1以上の眼科的に許容される防腐剤を組成物中に含むことができる。適切な防腐剤は、メルフェンおよびチオメルサルなどの水銀含有物質；安定化二酸化塩素水；および塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウムおよび塩化セチルピリジニウムなどの四級アンモニウム化合物を含む。

10

【0145】

他の実施態様において、物理的安定性および他の目的を向上させるために、1以上の眼科的に許容される界面活性剤（一般的に非イオン性界面活性剤）を組成物中に含むことができる。適切な非イオン性界面活性剤は、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリドおよび植物油、（例えば、ポリオキシエチレン（60）水添ひまし油）；ならびにポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびアルキルフェニルエーテル（例えばオクトキシノール10、オクトキシノール40）を含む。

20

【0146】

他の実施態様において、所望に応じて、化学的安定性を高めるために1以上の酸化防止剤を組成物中に含むことができる。適切な酸化防止剤は、アスコルビン酸およびメタ重亜硫酸ナトリウムを含む。

【0147】

さらに他の実施態様において、涙液分泌を促進するため、あるいは”ドライアイ”薬として、1以上の点眼用滑沢剤を所望により組成物中に含むことができる。かかる薬剤は、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどを含む。

30

【0148】

本発明の水性サスペンション組成物は、単回投与用再密閉不能容器に詰めることができる。かかる容器により、組成物を滅菌条件に保つことができ、それにより、眼への刺激および感作の原因になりうる水銀含有防腐剤などの防腐剤の必要性が除かれる。あるいはまた、複数回投与用再密閉可能容器を用いることもでき、この場合、組成物中に防腐剤を含むのが普通である。

【0149】

他の実施態様として、例えばRydeおよびEkstedtへの米国特許第3,863,633号および米国特許第3,868,445号（本願に引用して援用する）に記載のように、眼およびまぶたの間あるいは結膜囊中に挿入できそこで薬剤を放出する固形品の形態を組成物はとることができる。角膜表面を覆う涙液あるいは角膜そのものに直接に放出がなされ、一般に、角膜と固形品は親密な接触をする。このような方法で眼中に埋め込むために適切な固形品は、一般的に主にポリマーを含み、生物分解性であることもでき、あるいは生物非分解性であることもできる。本発明に基づく薬剤を有する点眼用インプラントの製造に使用できる生物分解性ポリマーは、非限定的に、ポリグリコリド、ポリラクチド、ポリ-
- カプロラクトン、ポリヒドロキシブチレートおよびポリヒドロキシバレレートのポリマーおよびコポリマーなどの脂肪族ポリエステル、ポリアミノ酸、ポリオルトエステル、ポリアンヒドリド、脂肪族ポリカーボネートおよびポリエーテルラクトンを含む。適切な非生物分解性ポリマーはシリコーンエラストマーを含む。

40

【0150】

50

非眼科用製剤および非眼投与

もう一つの側面では、本発明に用いる炭酸脱水酵素阻害剤は、非眼科用製剤の一部として、遊離塩基またはその薬学的に許容される酸付加塩であることができる。一般的に言えば、薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩の形成および遊離酸または遊離塩基の付加塩の形成に一般的に用いられる塩である。性質が薬学的に許容されるという条件で、塩の性質を変えることができる。本方法における使用のための化合物の適切な薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸または有機酸から製造できる。かかる無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸およびリン酸である。適切な有機酸は、脂肪族、脂環式、芳香族、アラリファティック、複素環、カルボン酸およびスルホン酸類の有機酸から選択することができ、かかる例は、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メチルスルホン酸、4-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エムボン酸（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、2-ヒドロキシアタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルゲン酸、ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトール酸およびガラクトン酸である。本方法において使用される化合物の適切な薬学的に許容される塩基付加塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛から製造される金属塩、またはN, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）およびプロカインから製造される有機塩を含む。これらの全ての塩は、例えば、適切な酸または塩基と本明細書に記載の任意の式の化合物とを反応させることにより、対応する化合物から慣用法により製造できる。

10

20

30

【0151】

さらに、炭酸脱水酵素阻害剤は医薬組成物に製剤化でき、治療的有效量を送達するいずれの方法によっても投与できる。一般的に言えば、適切な投与経路は、被験者の身体における作用部位とこれらの化合物の接触をもたらすいずれの方法をも含む。さらに具体的には、適切な投与経路は、通常毒性のない薬学的に許容される担体、アジュバント、およびビヒクルを所望に応じて含む単位用量製剤での経口、非経口、吸入スプレー、直腸内、皮内、経皮、頬（即ち、舌下）、または局所経路を含む。非経口という用語は、本明細書においては、皮下、静脈内、筋肉内、または胸骨内注射、もしくは輸液技術を含む。薬剤の製剤は、例えば、(Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania (1975), and Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N. Y. (1980).) に詳しく説明されている。しかしながら、一般的に本化合物は経口で投与される。

【0152】

注射剤（例えば、滅菌水性または油性サスペンション注射剤）は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いる公知の技術に従って製剤化できる。滅菌注射剤はまた、毒性のない非経口的に許容される希釈剤または溶剤中の滅菌溶液またはサスペンション注射剤であることができる。使用できる許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル液および生理食塩液がある。さらに、滅菌不揮発性油は、溶剤または懸濁化剤として好都合に使用できる。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意のブランドの不揮発性油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は注射剤の製造に有用である。ジメチルアセトアミド、イオン性および非イオン性界面活性剤を含む界面活性剤、およびポリエチレングリコールを使用することができる。上記で詳しく述べた溶剤および湿潤剤の混合物もまた有用である。

40

【0153】

本明細書に記載の化合物の直腸投与のための座剤は、常温では液体で、直腸温では液体で、従って直腸中で溶けて薬剤を放出する、カカオバター、合成モノ-、ジ-またはトリグリセリド、脂肪酸、またはポリエチレングリコールなどの適切な非刺激性の賦形剤と活

50

性成分とを混合することにより製造できる。

【0154】

経口投与のための固体製剤は、カプセル、錠剤、ピル、粉末、および顆粒を含むことができる。かかる固体製剤において、化合物は、所定の投与経路に適切な1以上のアジュバントと通常組み合わせる。経口で投与する場合、ラクトース、ショ糖、デンプン粉、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、および/またはポリビニルアルコールと化合物を混合し、ついで便利な投与のために錠剤化またはカプセル化する。かかるカプセルまたは錠剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中に活性化化合物が分散されるような、放出調節製剤を含むことができる。カプセル、錠剤、およびピルの場合、製剤はまた、クエン酸ナトリウム、またはマグネシウムまたはカルシウムの炭酸塩または重炭酸塩などの緩衝化剤を含むことができる。錠剤およびピルには、さらに腸溶コーティングを施してもよい。

10

【0155】

治療目的には、非経口投与のための製剤は、水性または非水性の等張滅菌注射溶液またはサスペンションの形であることができる。これらの溶液およびサスペンションは、経口投与用製剤における使用のために言及した担体または希釈剤の1以上を有する滅菌粉末または顆粒から製造することができる。本化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、コーンオイル、綿実油、落花生油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、および/または種々の緩衝液に溶解できる。他のアジュバントおよび投与法は、薬学技術分野において良く知られている。

20

【0156】

経口投与のための液体製剤は、水などの当該技術分野に一般的に用いられる不活性希釈剤を含む、薬学的に許容されるエマルジョン、溶液、サスペンション、シロップ、およびエリキシルを含むことができる。かかる組成物はまた、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、および甘味、風味および香料剤を含むこともできる。

【0157】

担体材料と組み合わせて炭酸脱水酵素阻害剤の単回投与量を形成する活性成分の量は、患者および特定の投与方法に従って変化する。一般に、本医薬組成物は、約0.1~2000mg、好ましくは約0.5~500mgおよび最も好ましくは約1~200mgの範囲の炭酸脱水酵素阻害剤を含むことができる。約0.01~100mg/体重(kg)、好ましくは約0.1~約50mg/体重(kg)および最も好ましくは約1~20mg/体重(kg)の1日量が適切であることができる。1日あたり1~4回の投与により1日量を投与することができる。

30

【0158】

さらに、炭酸脱水酵素阻害剤がセレコキシブを含む場合、使用量は、約1~約20mg/日/kg、よりさらに好ましくは約1.4~約8.6mg/日/kg、およびよりさらに好ましくは約2~約3mg/日/kgの範囲内であることが好ましい。

【0159】

炭酸脱水酵素阻害剤がバルデコキシブを含む場合、使用量は、約0.1~約5mg/日/kg、そしてよりさらに好ましくは約0.8~約4mg/日/kgの範囲内が好ましい。

40

【0160】

他の実施態様において、炭酸脱水酵素阻害剤がパレコキシブを含む場合、使用量は約0.1~約5mg/日/kg、そしてよりさらに好ましくは約1~約3mg/日/kgの範囲内が好ましい。

【0161】

当業者は、(Goodman & Goldman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第9版(1996), Appendix II, pp. 1707-1711 and from Goodman & Goldman's The Pharmaco

50

logical Basis of Therapeutics, 第10版(2001)、Appendix II、pp. 475-493.)を指針にして投与量を決定することができることを認めるであろう。

【0162】

実施例

材料及び方法：

ヒト炭酸脱水酵素II (Sigma, C-6165)の2つのWibur-Andersonユニットからなる反応混合物、4 mM 酢酸 p - ニトロフェノール (Sigma, N-8130)、20% DMSO、0.1 M Na_2SO_4 および 50 mM トリス - HCl、pH 7.6、総量で 200 μl からなる反応混合物を調製した。以下の表 2 または 3 に示す各阻害剤を試験した。各阻害剤の最終濃度は 1 pM ~ 1 μM の範囲であった。阻害剤または酵素を含まない対照サンプルもまた実施した。

10

【0163】

基質および酵素を混合することにより酵素反応が開始される。室温、プレートリーダー中で、速度論的方法を用い 405 nm の吸光度で酵素活性をモニターし、 $\text{mOD}_{405\text{nm}}$ / 分における変化として表現した。各阻害剤濃度での阻害を 3 回測定した。ついで、GraphPad Prism 曲線当てはめソフトを用いて、 IC_{50} 値を導いた。各阻害剤に関する試験結果を表 2 および 3 に詳述する。反応混合物に加えた表示阻害剤の μM 濃度として表した IC_{50} 値を表 2 に示す。反応混合物に加えた表示阻害剤の μM 濃度で表した平均 IC_{50} 値を表 3 に示す。表 2 および 3 に記載した化合物番号は、表 1 に記載した同一の化合物に対応する。

20

【0164】

【表 19】

TABLE 2			
Compound	N	CA アッセイ IC ₅₀ (μM) および 添加阻害剤の濃度	スルホンアミド構造?
1	3	0.01 (0.015, 0.021, 0.004)	YES
アセタゾラミド	4	0.03 (0.04, 0.017, 0.03, 0.017)	YES
2	2	0.04 (0.03, 0.04)	YES
3	1	0.04	YES
4	1	0.09	YES
5	3	0.14 (0.16, 0.15, 0.10)	YES
6	1	0.18	YES
7	2	0.33 (0.4, 0.25)	YES
VIII. Rofecoxib/Vioxx	1	>100	NO
IX.	1	>100	NO
X.	1	>100	NO

10

20

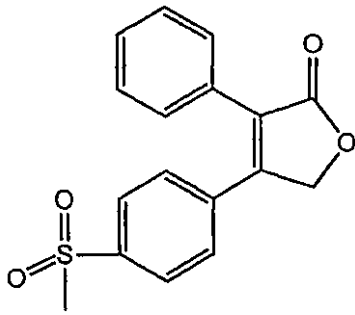
30

【0165】

表 2 に詳述した化合物 V I I I、I X、および X の構造を以下に示す。

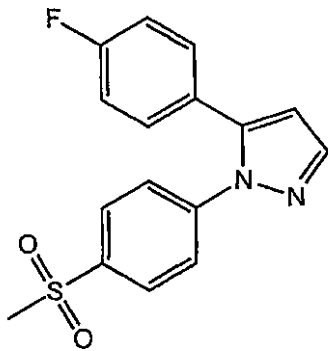
【0166】

【化 1 3】



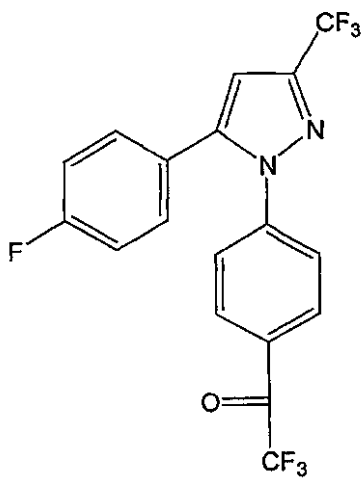
VIII

10



IX

20



X

30

【 0 1 6 7】

【表 2 0】

TABLE 3		
Compound No.	平均 IC ₅₀ (nM)	SD
アセタゾラミド	9.8	2.6
1	3.5	1.3

40

【 0 1 6 8】

【表 2 1】

TABLE 3		
Compound No.	平均 IC ₅₀ (nM)	SD
5	48.0	20.3
7	79.3	12.2
8	195.1	11.46
9	33.38	6.737
10	45.78	13.7
11	209.9	25.46
12	465.3	49.14
13	70.03	13.17
14	101.4	0.778
15	5.6	1.8
16	33.77	8.895
17	181.1	23.33
18	251	15.91
19	77.65	3.783
20	435.1	14
21	1224	50.2
22	1241	106.8
23	202.1	43.13
24	60	8.704
25	2907	116
26	79.36	18.02
27	417.9	21.64
28	523.2	15.13
29	126.7	21.92
30	21.95	3.899
31	239.5	65.27
32	182.1	4.525
33	38.65	5.035
34	18.4	1.296
35	17.99	3.918

10

20

30

40

【表 2 2】

TABLE 3		
Compound No.	平均 IC ₅₀ (nM)	SD
36	46.26	1.534
37	599.3	28.78
38	209.8	22.84
39	258.4	31.04
40	76.75	12.62
41	333.6	235.4
42	4902	399.5
43	202.7	41.15
44	80.02	10.05
45	43.11	10.81
46	60.04	10.5
47	67.11	12.23
48	81.16	13.75
49	8.7	3.3
50	17.07	3.651
51	35.62	18.12
53	10.5	5.4
54	10.6	3.9
55	25.6	5.2
56	109.2	30.6
57	138.5	48.4
58	388.5	58.1
62	48	20.3
63	3.5	1.3
64	79.3	12.2
65	81.15	13.8

10

20

30

40

【0170】

結果：

スルホンアミド構造を含む全ての試験化合物はCAIIを阻害した。選択的COX-2阻害剤であるセレコキシブおよびバルデコキシブは、それぞれ0.14 μMおよび0.33 μMのIC₅₀値でCAII活性を阻害した。選択的COX-2阻害剤であるロフェコキシブは、100 μMまで酵素を阻害しなかった。既知の炭酸脱水酵素阻害剤であるアセタゾラミド、および化合物1は、それぞれ、0.03 μMおよび0.01 μMのIC₅₀値でCAII活性を阻害した。

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Internet Application No PCT/US 03/04494
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61P27/02 A61P3/12 A61P7/10 A61P21/00 A61P43/00 A61K45/06 A61K31/635		
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 A61P 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) CHEM ABS Data, SCISEARCH, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 760 068 A (GRANETO MATTHEW J ET AL) 2 June 1998 (1998-06-02) column 94, line 24 -column 95, line 19 example 2 example 59	1-14, 35-38, 49, 50
X	EP 0 826 676 A (JAPAN TOBACCO INC) 4 March 1998 (1998-03-04) example 14 page 19; examples 1-2, 2 --- -/--	1-14, 35-38, 49, 50
<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		Date of mailing of the international search report
11 December 2003		14. 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 van der Kooij, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/US 03/04494

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 05848 A (BANDYOPADHYAY REBANTA ;EVELETH DAVID (US); HAARLEM TOM VAN (US); P) 24 January 2002 (2002-01-24) page 40, line 1 -page 52, line 3 page 87, line 23 -page 89, line 29 claims 19,26,28,37 ----	1-38,49, 50
X	WO 00 25771 A (STJERNSCHANTZ JOHAN ;SYNPHORA AB (SE); RESUL BAHRAM (SE)) 11 May 2000 (2000-05-11) page 1, line 12 - line 24 page 5, line 9 - line 12 claims 9-15,30-36,38-42 ----	1-25,49, 50
X	WO 01 90086 A (JAPAN TOBACCO INC ;UEHARA HIDETO (JP); HARA KATSUYOSHI (JP); HASHI) 29 November 2001 (2001-11-29) page 1, line 7 - line 12 claims 1-7,15-18 ----	1-34,49, 50
Y	MUDGE G H: "DIURETICS AND OTHER AGENTS EMPLOYED IN THE MOBILIZATION OF EDEMA FLUID" GILMAN, A. G., L. S. GOODMAN AND A. GILMAN (ED.). GOODMAN AND, 1980, pages P892-915, XP008009981 XVII+1843P. MACMILLAN PUBLISHING CO.: NEW YORK, N.Y., USA;BAILLIERE TINDALL, LONDON, ENGLAND. ILLUS. ISBN 0-02-344720-6. 1980 page 897, column 2, paragraph 6 -page 899, column 1, paragraph 2 ----	1-50
Y	GRUENEGER, S., ET AL.: "Subnanomolar inhibitors from computer screening: a model study using human carbonic anhydrase II." ANGEWANDTE CHEMIE, INTERNATIONAL EDITION, vol. 40, no. 2, 2001, pages 389-393, XP001126207 page 390, column 1, paragraph 3 page 391; table 1 ----	1-50
Y	GRUENEGER, S., ET AL.: "Successful virtual screening for novel inhibitors of human carbonic anhydrase: strategy and experimental confirmation." JOURNAL OF PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, vol. 45, no. 17, 2002, pages 3588-3602, XP001165783 page 3589, column 2, paragraph 3 -page 3590, column 1, paragraph 1 page 3597; table 3 ---- -/-	1-50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern	Application No
PCT/US	03/04494

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 02 07731 A (SUCAMPO AG ; UENO RYUJI (US)) 31 January 2002 (2002-01-31) claims 1-30 ---	16-34
Y	WO 01 57015 A (CAYMAN CHEMICAL COMPANY INC ; MAXEY KIRK M (US); STANTON MICHELLE L) 9 August 2001 (2001-08-09) claims 6-10 ---	16-34
Y	US 5 635 172 A (HARRIS ROBERT G ET AL) 3 June 1997 (1997-06-03) column 1, line 52 -column 2, line 2 claims 1,2 ---	16-34
Y	PARFITT, KATHLEEN, ET AL.: "Martindale, The Complete Drug Reference" 1999, PHARMACEUTICAL PRESS, LONDON, UK XPO02252808 page 832 page 834 page 835 page 903 page 1387 -page 1388 page 1390 page 1392 page 1396 page 1397 page 1419 page 1421 ---	16-34
E	WO 03 013655 A (MASFERRER JAIME L ; O'NEAL JANET M (US); PHARMACIA CORP (US)) 20 February 2003 (2003-02-20) claims 1-8,11-13,15 page 28, paragraph 2 -page 30, paragraph 1 ---	1-50
X	WO 01 28548 A (WILLERSON JAMES T ; UNIV TEXAS (US); DELGADO REYNOLDS M III (US); T) 26 April 2001 (2001-04-26) page 3, line 11 - line 26 page 1, line 17 - line 18 page 4, line 22 -page 5, line 16 claims 1,3,4,6,7,9 ---	1-14, 35-38, 49,50
X	WO 96 25405 A (GRANETO MATTHEW J ; ROGERS KATHY L & LF (US); STEALEY MICHAEL A (US)) 22 August 1996 (1996-08-22) example 1 page 141, line 26 -page 143, line 20 ---	1-14, 35-38, 49,50
X	WO 95 15316 A (GRANETS MATTHEW J ; MIYASHIRO JULIE M (US); SEARLE & CO (US); TALLE) 8 June 1995 (1995-06-08) example 2 page 177; table 11 ---	1-14, 35-38, 49,50

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: Application No
PCT/US 03/04494

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 563 165 A (GRANETO MATTHEW J ET AL) 8 October 1996 (1996-10-08) example 1 table 1 ---	1-14, 35-38, 49, 50
X	WO 01 91856 A (PHARMACIA CORP ;SCHUH JOSEPH R (US); WILDER KAROL J (US)) 6 December 2001 (2001-12-06) page 8, paragraph 28 page 9, paragraph 30 claims 1-3, 6, 7 ---	1-14, 35-38, 49, 50
X	WO 96 19462 A (JAPAN TOBACCO INC ;MATSUSHITA MITSUYOSHI (JP); HARUTA JUNICHI (JP)) 27 June 1996 (1996-06-27) page 28; example 14 page 31; table 2 ---	1-14, 35-38, 49, 50
X	US 6 090 834 A (GRANETO MATTHEW J ET AL) 18 July 2000 (2000-07-18) column 88; table 1 column 70; example 55 ---	1-14, 35-38, 49, 50
X	T.D. PENNING, ET AL.: "Synthesis and Biological Evaluation of the 1,5-diarylpyrazole Class of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)- 1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib)" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 40, no. 9, 1997, pages 1347-1365, XP002114833 table 10 ---	1-14, 35-38, 49, 50
X	T.A. WILGUS, ET AL.: "Topical application of a selective cyclooxygenase inhibitor suppresses UVB mediated cutaneous inflammation." PROSTAGLANDINS & OTHER LIPID MEDIATORS, vol. 62, no. 4, 2000, pages 367-384, XP001074004 abstract figure 1 --- -/--	1-14, 35-38, 49, 50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: Application No

PCT/US 03/04494

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	K. WAKITANI, ET AL.: "JTE-522 selectively inhibits cyclooxygenase-2-derived prostaglandin production in inflammatory tissues" INFLAMMATION RESEARCH, vol. 49, no. 3, 2000, pages 117-122, XPO01126211 abstract figure 1A	1-14, 35-38, 49,50
X	M. MATSUSHITA, ET AL.: "Pharmacological profile of JTE-522, a novel prostaglandin H synthase-2-inhibitor, in rats." INFLAMMATION RESEARCH, vol. 46, no. 11, 1997, pages 461-466, XPO01176824 figure 5	1-14, 35-38, 49,50
Y	WO 99 40867 A (RODRIGUEZ VICTORIO C) 19 August 1999 (1999-08-19) page 1, line 10 - line 19 claims 1-11	37,38
Y	WO 97 30704 A (INDIANA UNIVERSITY FOUNDATION ; HARRIS ALON (US); AMON FELIX W (US)) 28 August 1997 (1997-08-28) page 3, paragraph 2 page 14, paragraph 2 claims 1-28	37,38
Y	WO 02 13800 A (STEFANSSON EINAR) 21 February 2002 (2002-02-21) claims 1,2,4,16-26	37,38
Y	KATHLEEN PARFITT: "Martindale, The Complete Drug Reference, 32nd Edition" 1999, PHARMACEUTICAL PRESS, LONDON, UK XPO02264621 page 778	37,38
A	US 5 547 975 A (TALLEY JOHN J ET AL) 20 August 1996 (1996-08-20) column 31; table 11	1-50
X	WO 02 40052 A (HEDENSTIERNA GOERAN ; CHEN LUNI (SE); AGA AB (SE)) 23 May 2002 (2002-05-23) page 5, line 18 - line 31 page 8, line 16 - page 9, line 2 claims 1,2,8	1-14,39, 40,49,50

	---/---	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No
PCT/US 03/04494

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BRADWELL A R ET AL: "METHAZOLAMIDE TREATMENT OF ACUTE MOUNTAIN SICKNESS" CLINICAL SCIENCE (LONDON), vol. 79, no. SUPPL. 23, 1990, page 9P XP008025380 SUMMER MEETING OF THE MEDICAL RESEARCH SOCIETY, WARWICK, ENGLAND, UK, JULY 5-6, 1990. CLIN SCI (LOND ISSN: 0143-5221 abstract	1-14,39, 40,49,50
A	--- RITSCHER WOLFGANG A ET AL: "Pharmacokinetics of acetazolamide in healthy volunteers after short- and long-term exposure to high altitude" JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, vol. 38, no. 6, June 1998 (1998-06), pages 533-539, XP008025379 ISSN: 0091-2700 abstract	1-14,39, 40,49,50
A	--- PORCELLI M JAY ET AL: "A trek to the top: A review of acute mountain sickness" JOURNAL OF THE AMERICAN OSTEOPATHIC ASSOCIATION, vol. 95, no. 12, 1995, pages 718-720, XP000886754 ISSN: 0098-6151 abstract	1-14,39, 40,49,50
Y	--- DALAKAS M C ET AL: "TREATMENT OF PERMANENT MUSCLE WEAKNESS IN FAMILIAL HYPO KALEMIC PERIODIC PARALYSIS" MUSCLE AND NERVE, vol. 6, no. 3, 1983, pages 182-186, XP008025373 ISSN: 0148-639X the whole document	1-14, 41-44, 49,50
Y	--- DALAKAS M C ET AL: "TREATMENT OF PERMANENT MUSCLE WEAKNESS IN HYPO KALEMIC PERIODIC PARALYSIS" NEUROLOGY, vol. 30, no. 4, 1980, pages 379-380, XP008025374 32ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY, NEW ORLEANS, LA., USA, MAY 1-3, 1980. NEUR ISSN: 0028-3878 the whole document	1-14, 41-44, 49,50
	--- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal application No
PCT/US 03/04494

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TAWIL RABI ET AL: "Randomized trials of dichlorophenamide in the periodic paralyses" ANNALS OF NEUROLOGY, vol. 47, no. 1, January 2000 (2000-01), pages 46-53, XP008025370 ISSN: 0364-5134 the whole document	1-14, 41-44, 49,50
Y	TRICARICO D ET AL: "Effect of acetazolamide on Ca-2+ activated K+ channels of skeletal muscle fibers of K+ depleted rats, an animal model of hypokalemic periodic paralysis" SOCIETY FOR NEUROSCIENCE ABSTRACTS, vol. 23, no. 1-2, 1997, page 1482 XP001160974 27th Annual Meeting of the Society for Neuroscience; New Orleans, Louisiana, USA; October 25-30, 1997 ISSN: 0190-5295 abstract	1-14, 41-44, 49,50
Y	TAWIL RABI ET AL: "Acetazolamide-induced nephrolithiasis: Implications for treatment of neuromuscular disorders" NEUROLOGY, vol. 43, no. 6, 1993, pages 1105-1106, XP008025375 ISSN: 0028-3878 the whole document	1-14, 41-50
Y	CARLSEN JEFF ET AL: "Nephrolithiasis with dorzolamide" ARCHIVES OF OPHTHALMOLOGY, vol. 117, no. 8, August 1999 (1999-08), pages 1087-1088, XP008025376 ISSN: 0003-9950 the whole document	1-14, 41-50
Y	ELLIS P P: "URINARY CALCULI WITH METHAZOLAMIDE THERAPY" DOCUMENTA OPHTHALMOLOGICA, vol. 34, no. 2, 1973, pages 137-142, XP008025381 ISSN: 0012-4486 the whole document	1-14, 41-50
Y	D.P. BROOKS, ET AL.: "Renal effects of cyclooxygenase inhibitors in volume-depleted dogs." INFLAMMOPHARMACOLOGY, vol. 8, no. 1, 2000, pages 69-79, XP008025345 the whole document	1-50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/04494

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-50 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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 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:

see additional sheet

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/US 03/04494

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-14 (partially), 15-34 and 49-50 (partially)

The use of compounds according to formula of claim 1 for treating intra ocular pressure, optionally combined with a prostaglandin, a beta adrenergic antagonist, an adrenergic agonist, a cholinergic agonist or a carbonic anhydrase inhibitor.

2. Claims: 1-14 (partially), 35-38 and 49-50 (partially).

The use of compounds according to formula of claim 1 for treating edema, optionally combined with a diuretic.

3. Claims: 1-14 (partially), 39-40 and 49-50 (partially).

The use of compounds according to formula of claim 1 for treating altitude sickness, optionally combined with a carbonic anhydrase inhibitor.

4. Claims: 1-14 (partially), 41-44 and 49-50 (partially).

The use of compounds according to formula of claim 1 for the treatment of periodic paralysis, optionally combined with potassium.

5. Claims: 1-14 (partially), 45-48 and 49-50 (partially)

The use of compounds according to formula of claim 1 for the treatment of cystine calculi or uric acid calculi, optionally combined with a diuretic.

International Application No. PCT/US 03/04494

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1, 14, 20, 21 and 23 relate to a large number of undefined compounds in terms of "a prodrug thereof" (claims 1 and 14), "a prostaglandin" (claims 20 and 21) and "a prostaglandin analog" (claims 20, 21 and 23). In fact, the claims contain so many options that a lack of clarity and conciseness within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. In addition, present claims 1-50 relate to an extremely large number of possible compounds. In this respect, it should especially be referred to the definition of "X" in the formula of claims 1-3 resulting in to a large number of structurally different compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Furthermore, present claims 16-19, 24, 26, 28, 30, 32 and 33 relate to a combination preparation in which the second agent defined by reference to a desirable characteristic or property, namely "an aqueous humor modulating agent" (claims 16-19), "a prostaglandin FP receptor antagonist" (claim 24), "a beta adrenergic antagonist" (claim 26), "an adrenergic agonist" (claim 28), "cholinergic agonist" (claim 30) and "a carbonic anhydrase inhibitor or a carbonic anhydrase inhibitor I, II or IV isosyme inhibitor" (claims 32 and 33), or "a diuretic" (claims 37 and 47).

The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to its pharmacological profile. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole scope of the claims impossible.

Consequently, the search of the invention has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear and concise, namely to those parts relating to the compounds as defined by the formula in claim 5 with A = a condensed or non condensed pyrazole, an imidazole, a 1,3-oxazole and a 1,2-oxazole in relation to the treatment of elevated intra ocular pressure, edema, altitude sickness, periodic paralysis, cystine calculi or uric acid calculi, optionally in combination with the specific compounds described in claims 22, 25, 27, 29, 31, 34, 38, 40, 44 or 48.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a

International Application No. PCT/US 03 04494

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern: Application No
PCT/US 03/04494

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5760068	A	02-06-1998	US 5521207 A	28-05-1996
			US 5466823 A	14-11-1995
			US 6492411 B1	10-12-2002
			US 6586603 B1	01-07-2003
			US 6156781 A	05-12-2000
			US 6413960 B1	02-07-2002
			AT 187965 T	15-01-2000
			AT 212985 T	15-02-2002
			AT 233245 T	15-03-2003
			AT 219937 T	15-07-2002
			AU 690609 B2	30-04-1998
			AU 1171495 A	19-06-1995
			CA 2177576 A1	08-06-1995
			CN 1141630 A ,B	29-01-1997
			CN 1280125 A ,B	17-01-2001
			CN 1280126 A	17-01-2001
			CY 2237 A	04-07-2003
			CZ 9601503 A3	11-12-1996
			DE 69422306 D1	27-01-2000
			DE 69422306 T2	18-05-2000
			DE 69429836 D1	21-03-2002
			DE 69429836 T2	18-07-2002
			DE 69430930 D1	08-08-2002
			DE 69430930 T2	20-02-2003
			DE 69432193 D1	03-04-2003
			DK 731795 T3	15-05-2000
			DK 924201 T3	21-05-2002
			DK 922697 T3	10-06-2003
			DK 923933 T3	21-10-2002
			EP 0731795 A1	18-09-1996
			EP 0924201 A1	23-06-1999
			EP 0922697 A1	16-06-1999
			EP 0923933 A1	23-06-1999
			ES 2141916 T3	01-04-2000
			ES 2172959 T3	01-10-2002
			ES 2180233 T3	01-02-2003
			FI 962249 A	29-05-1996
			GR 3032696 T3	30-06-2000
			HK 1013649 A1	07-07-2000
			HK 1021935 A1	04-04-2003
			HU 74180 A2	28-11-1996
			JP 3445762 B2	08-09-2003
			JP 2000109466 A	18-04-2000
			JP 3025017 B2	27-03-2000
			JP 9506350 T	24-06-1997
			JP 2003238536 A	27-08-2003
			KR 229343 B1	01-11-1999
			KR 263817 B1	16-08-2000
			KR 261669 B1	15-07-2000
			LU 90698 A9	13-02-2001
EP 0826676	A	04-03-1998	JP 3181190 B2	03-07-2001
			JP 8325249 A	10-12-1996
			EP 0826676 A1	04-03-1998
			US 5945539 A	31-08-1999
			AT 180253 T	15-06-1999
			AU 695045 B2	06-08-1998
			AU 4189796 A	10-07-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat. Application No.
PCT/US 03/04494

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0826676	A	BR 9506815 A	09-09-1997
		CA 2183645 A1	27-06-1996
		CA 2208316 A1	27-06-1996
		CA 2341921 A1	27-06-1996
		CN 1146204 A	26-03-1997
		CZ 9602749 A3	11-12-1996
		DE 69509753 D1	24-06-1999
		DE 69509753 T2	02-12-1999
		DK 745596 T3	08-11-1999
		EP 0745596 A1	04-12-1996
		ES 2132751 T3	16-08-1999
		FI 963238 A	17-10-1996
		GR 3030643 T3	29-10-1999
		HU 76541 A2	29-09-1997
		WO 9619462 A1	27-06-1996
		WO 9619463 A1	27-06-1996
		JP 2636819 B2	30-07-1997
		JP 9052882 A	25-02-1997
		KR 201581 B1	15-06-1999
		NO 963450 A	04-10-1996
		NZ 297105 A	22-09-1997
		SK 117596 A3	07-05-1997
		TW 403742 B	01-09-2000
		US 6002014 A	14-12-1999
		US 6362209 B1	26-03-2002
		US 5994381 A	30-11-1999
		US 2002143040 A1	03-10-2002
		US 2002107270 A1	08-08-2002
		US 2002107271 A1	08-08-2002
		US 2002198244 A1	26-12-2002
		US 2002115701 A1	22-08-2002
		US 2002198245 A1	26-12-2002
WO 0205848	A	24-01-2002	
		AU 5754701 A	30-01-2002
		AU 7590801 A	30-01-2002
		AU 8288601 A	30-01-2002
		CA 2414674 A1	24-01-2002
		CA 2414780 A1	24-01-2002
		CA 2415697 A1	24-01-2002
		EP 1299123 A2	09-04-2003
		EP 1303271 A1	23-04-2003
		EP 1299122 A2	09-04-2003
		WO 0205848 A2	24-01-2002
		WO 0205815 A1	24-01-2002
		WO 0205799 A2	24-01-2002
		US 2002128267 A1	12-09-2002
		US 2002035264 A1	21-03-2002
		US 2002077328 A1	20-06-2002
WO 0025771	A	11-05-2000	
		AU 758973 B2	03-04-2003
		AU 1435000 A	22-05-2000
		CA 2349427 A1	11-05-2000
		EP 1126835 A1	29-08-2001
		JP 2002528491 T	03-09-2002
WO 0190086	A	29-11-2001	
		JP 2002179657 A	26-06-2002
		AU 6061001 A	03-12-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Intern: Application No
PCT/US 03/04494

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0190086	A	WO 0190086 A1	29-11-2001
WO 0207731	A	31-01-2002	
		US 2002035148 A1	21-03-2002
		AU 7273801 A	05-02-2002
		CA 2416681 A1	31-01-2002
		EP 1317269 A2	11-06-2003
		WO 0207731 A2	31-01-2002
		US 2003220395 A1	27-11-2003
		US 2002035149 A1	21-03-2002
WO 0157015	A	09-08-2001	
		AU 3328601 A	14-08-2001
		EP 1261598 A1	04-12-2002
		JP 2003531824 T	28-10-2003
		WO 0157015 A1	09-08-2001
		US 2001046982 A1	29-11-2001
US 5635172	A	03-06-1997	
		CA 2004468 A1	01-06-1991
		HK 135695 A	01-09-1995
		IL 92527 A	27-02-1994
		JP 2002476 C	20-12-1995
		JP 3190825 A	20-08-1991
		JP 7025698 B	22-03-1995
		US 4911920 A	27-03-1990
		AU 621692 B2	19-03-1992
		AU 4575389 A	01-08-1991
		DE 68913979 D1	21-04-1994
		DE 68913979 T2	22-09-1994
		EP 0429732 A1	05-06-1991
		US 5554367 A	10-09-1996
		MX 9203521 A1	01-08-1992
		ZA 8909204 A	26-09-1990
WO 03013655	A	20-02-2003	
		WO 03013655 A2	20-02-2003
		US 2003100594 A1	29-05-2003
		US 2003220376 A1	27-11-2003
WO 0128548	A	26-04-2001	
		AU 8026200 A	30-04-2001
		WO 0128548 A1	26-04-2001
		US 6323226 B1	27-11-2001
WO 9625405	A	22-08-1996	
		US 5633272 A	27-05-1997
		AT 223390 T	15-09-2002
		AU 699593 B2	10-12-1998
		AU 4867196 A	04-09-1996
		BR 9607035 A	04-11-1997
		CA 2212836 A1	22-08-1996
		CN 1442139 A	17-09-2003
		CN 1181075 A , B	06-05-1998
		CZ 9702546 A3	14-01-1998
		DE 69623444 D1	10-10-2002
		DE 69623444 T2	05-06-2003
		DK 809636 T3	06-01-2003
		EP 1223167 A2	17-07-2002
		EP 0809636 A1	03-12-1997
		ES 2183935 T3	01-04-2003
		FI 973292 A	10-10-1997
		JP 3267300 B2	18-03-2002
		JP 11503722 T	30-03-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat	Application No
PCT/US	03/04494

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9625405	A	JP 2002179656 A	26-06-2002
		LU 91024 A9	04-08-2003
		NO 973711 A	06-10-1997
		NZ 302586 A	30-08-1999
		PL 321814 A1	22-12-1997
		PL 185544 B1	30-05-2003
		PT 809636 T	31-12-2002
		RU 2200158 C2	10-03-2003
		WO 9625405 A1	22-08-1996
		US 5859257 A	12-01-1999
		US 5985902 A	16-11-1999
		ZA 9601150 A	12-02-1997
WO 9515316	A 08-06-1995	US 5466823 A	14-11-1995
		US 5521207 A	28-05-1996
		AT 187965 T	15-01-2000
		AT 212985 T	15-02-2002
		AT 233245 T	15-03-2003
		AT 219937 T	15-07-2002
		AU 690609 B2	30-04-1998
		AU 1171495 A	19-06-1995
		BR 1100406 A3	08-02-2000
		CA 2177576 A1	08-06-1995
		CN 1141630 A ,B	29-01-1997
		CN 1280125 A ,B	17-01-2001
		CN 1280126 A	17-01-2001
		CY 2237 A	04-07-2003
		CZ 9601503 A3	11-12-1996
		DE 69422306 D1	27-01-2000
		DE 69422306 T2	18-05-2000
		DE 69429836 D1	21-03-2002
		DE 69429836 T2	18-07-2002
		DE 69430930 D1	08-08-2002
		DE 69430930 T2	20-02-2003
		DE 69432193 D1	03-04-2003
		DK 731795 T3	15-05-2000
		DK 924201 T3	21-05-2002
		DK 922697 T3	10-06-2003
		DK 923933 T3	21-10-2002
		EP 0731795 A1	18-09-1996
		EP 0924201 A1	23-06-1999
		EP 0922697 A1	16-06-1999
		EP 0923933 A1	23-06-1999
		ES 2141916 T3	01-04-2000
		ES 2172959 T3	01-10-2002
		ES 2180233 T3	01-02-2003
		FI 962249 A	29-05-1996
		GR 3032696 T3	30-06-2000
		HK 1013649 A1	07-07-2000
		HK 1021935 A1	04-04-2003
		HU 74180 A2	28-11-1996
		JP 3445762 B2	08-09-2003
		JP 2000109466 A	18-04-2000
		JP 3025017 B2	27-03-2000
		JP 9506350 T	24-06-1997
		JP 2003238536 A	27-08-2003
		KR 229343 B1	01-11-1999
		KR 263817 B1	16-08-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

 Interna Application No
 PCT/US 03/04494

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9515316 A		KR 261669 B1	15-07-2000
		LU 90698 A9	13-02-2001
		NO 962184 A	29-05-1996
		NZ 276885 A	30-08-1999
		PL 314695 A1	16-09-1996
US 5563165 A	08-10-1996	US 5466823 A	14-11-1995
		AT 187965 T	15-01-2000
		AT 212985 T	15-02-2002
		AT 233245 T	15-03-2003
		AT 219937 T	15-07-2002
		AU 690609 B2	30-04-1998
		AU 1171495 A	19-06-1995
		BR 1100406 A3	08-02-2000
		CA 2177576 A1	08-06-1995
		CN 1141630 A ,B	29-01-1997
		CN 1280125 A ,B	17-01-2001
		CN 1280126 A	17-01-2001
		CY 2237 A	04-07-2003
		CZ 9601503 A3	11-12-1996
		DE 69422306 D1	27-01-2000
		DE 69422306 T2	18-05-2000
		DE 69429836 D1	21-03-2002
		DE 69429836 T2	18-07-2002
		DE 69430930 D1	08-08-2002
		DE 69430930 T2	20-02-2003
		DE 69432193 D1	03-04-2003
		DK 731795 T3	15-05-2000
		DK 924201 T3	21-05-2002
		DK 922697 T3	10-06-2003
		DK 923933 T3	21-10-2002
		EP 0731795 A1	18-09-1996
		EP 0924201 A1	23-06-1999
		EP 0922697 A1	16-06-1999
		EP 0923933 A1	23-06-1999
		ES 2141916 T3	01-04-2000
		ES 2172959 T3	01-10-2002
		ES 2180233 T3	01-02-2003
		FI 962249 A	29-05-1996
		GR 3032696 T3	30-06-2000
		HK 1013649 A1	07-07-2000
		HK 1021935 A1	04-04-2003
		HU 74180 A2	28-11-1996
		JP 3445762 B2	08-09-2003
		JP 2000109466 A	18-04-2000
		JP 3025017 B2	27-03-2000
		JP 9506350 T	24-06-1997
		JP 2003238536 A	27-08-2003
		KR 229343 B1	01-11-1999
		KR 263817 B1	16-08-2000
		KR 261669 B1	15-07-2000
		LU 90698 A9	13-02-2001
		NO 962184 A	29-05-1996
		NZ 276885 A	30-08-1999
		PL 314695 A1	16-09-1996
		PT 731795 T	31-05-2000
WO 0191856 A	06-12-2001	AU 7500401 A	11-12-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internet	Application No
PCT/US	03/04494

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0191856	A	WO 0191856 A2	06-12-2001
		US 2002009421 A1	24-01-2002
WO 9619462	A	27-06-1996	
		JP 3181190 B2	03-07-2001
		JP 8325249 A	10-12-1996
		AT 180253 T	15-06-1999
		AU 695045 B2	06-08-1998
		AU 4189796 A	10-07-1996
		BR 9506815 A	09-09-1997
		CA 2183645 A1	27-06-1996
		CA 2208316 A1	27-06-1996
		CA 2341921 A1	27-06-1996
		CN 1146204 A	26-03-1997
		CZ 9602749 A3	11-12-1996
		DE 69509753 D1	24-06-1999
		DE 69509753 T2	02-12-1999
		DK 745596 T3	08-11-1999
		EP 0826676 A1	04-03-1998
		EP 0745596 A1	04-12-1996
		ES 2132751 T3	16-08-1999
		FI 963238 A	17-10-1996
		GR 3030643 T3	29-10-1999
		HU 76541 A2	29-09-1997
		WO 9619462 A1	27-06-1996
		WO 9619463 A1	27-06-1996
		JP 2636819 B2	30-07-1997
		JP 9052882 A	25-02-1997
		KR 201581 B1	15-06-1999
		NO 963450 A	04-10-1996
		NZ 297105 A	22-09-1997
		SK 117596 A3	07-05-1997
		TW 403742 B	01-09-2000
		US 6002014 A	14-12-1999
		US 6362209 B1	26-03-2002
		US 5994381 A	30-11-1999
		US 5945539 A	31-08-1999
		US 2002143040 A1	03-10-2002
		US 2002107270 A1	08-08-2002
		US 2002107271 A1	08-08-2002
		US 2002198244 A1	26-12-2002
		US 2002115701 A1	22-08-2002
		US 2002198245 A1	26-12-2002
US 6090834	A	18-07-2000	
		US 5380738 A	10-01-1995
		AU 5860396 A	29-11-1996
		CA 2221692 A1	21-11-1996
		EP 0825989 A1	04-03-1998
		JP 11509835 T	31-08-1999
		WO 9636617 A1	21-11-1996
		AT 221054 T	15-08-2002
		AU 6949594 A	20-12-1994
		CA 2161769 A1	08-12-1994
		DE 69431056 D1	29-08-2002
		DE 69431056 T2	16-01-2003
		DK 699192 T3	04-11-2002
		EP 0699192 A1	06-03-1996
		JP 8510736 T	12-11-1996
		US 5719163 A	17-02-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat. Application No.

PCT/US 03/04494

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6090834	A	ES 2180580 T3 PT 699192 T WO 9427980 A1	16-02-2003 31-12-2002 08-12-1994
WO 9940867	A 19-08-1999	US 5944021 A AU 2763299 A CA 2320934 A1 EP 1059889 A1 JP 2002502863 T WO 9940867 A1	31-08-1999 30-08-1999 19-08-1999 20-12-2000 29-01-2002 19-08-1999
WO 9730704	A 28-08-1997	AT 239468 T AU 727565 B2 AU 1972197 A BG 102797 A BR 9707674 A CA 2247063 A1 CN 1225582 A DE 69721824 D1 DK 954305 T3 EA 1681 B1 EE 9800263 A EP 0954305 A2 HU 9902054 A2 JP 2000506833 T NO 983906 A NZ 331843 A PL 328833 A1 SK 115198 A3 TR 9801665 T2 WO 9730704 A2 US 6046223 A ZA 9701600 A	15-05-2003 14-12-2000 10-09-1997 30-09-1999 04-01-2000 28-08-1997 11-08-1999 12-06-2003 25-08-2003 25-06-2001 16-08-1999 10-11-1999 28-03-2000 06-06-2000 19-10-1998 29-09-2000 15-02-1999 18-01-2000 21-12-1998 28-08-1997 04-04-2000 22-09-1997
WO 0213800	A 21-02-2002	AU 8009301 A CA 2419158 A1 EP 1307185 A2 WO 0213800 A2 US 2002055458 A1	25-02-2002 21-02-2002 07-05-2003 21-02-2002 09-05-2002
US 5547975	A 20-08-1996	AU 3548795 A WO 9609304 A1 US 5565482 A US 5670532 A	09-04-1996 28-03-1996 15-10-1996 23-09-1997
WO 0240052	A 23-05-2002	AU 1451902 A CA 2429224 A1 EE 200300226 A EP 1339428 A1 WO 0240052 A1	27-05-2002 23-05-2002 15-08-2003 03-09-2003 23-05-2002

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 31/407
 A 6 1 K 31/4155
 A 6 1 K 31/4162
 A 6 1 K 31/4178
 A 6 1 K 31/4188
 A 6 1 K 31/42
 A 6 1 K 31/421
 A 6 1 K 31/423
 A 6 1 K 31/433
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/4704
 A 6 1 K 31/4745
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/5575
 A 6 1 K 31/5578
 A 6 1 K 31/661
 A 6 1 K 33/14
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 1/02
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 3/12
 A 6 1 P 5/14
 A 6 1 P 7/02
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 7/10
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 15/08
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 17/04
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 19/06
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 25/02
 A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 27/06

A 6 1 K 31/407
 A 6 1 K 31/4155
 A 6 1 K 31/4162
 A 6 1 K 31/4178
 A 6 1 K 31/4188
 A 6 1 K 31/42
 A 6 1 K 31/421
 A 6 1 K 31/423
 A 6 1 K 31/433
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/4704
 A 6 1 K 31/4745
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/5575
 A 6 1 K 31/5578
 A 6 1 K 31/661
 A 6 1 K 33/14
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 1/02
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 3/12
 A 6 1 P 5/14
 A 6 1 P 7/02
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 7/10
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 15/08
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 17/04
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 19/06
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 25/02
 A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 27/06

4 C 0 8 4
 4 C 0 8 6
 4 C 2 0 6

1 0 1

A 6 1 P 27/12	A 6 1 P 27/12	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 37/06	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 231/12	A 6 1 P 43/00	1 2 3
// C 0 7 D 231/14	C 0 7 D 231/12	C
C 0 7 D 231/54	C 0 7 D 231/14	
C 0 7 D 231/56	C 0 7 D 231/54	
C 0 7 D 261/08	C 0 7 D 231/56	C
C 0 7 D 263/32	C 0 7 D 261/08	
C 0 7 D 401/04	C 0 7 D 263/32	
C 0 7 D 405/04	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 471/04	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 487/04	C 0 7 D 471/04	1 0 5 P
C 0 7 D 495/04	C 0 7 D 471/04	1 0 5 Z
	C 0 7 D 487/04	1 3 6
	C 0 7 D 487/04	1 4 1
	C 0 7 D 495/04	1 0 3
	C 0 7 D 495/04	1 1 1

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,PT,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC, EE,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,M X,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

(72)発明者 マスフェラー, ジェイム・エル

アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 0 1 1, ボールウィン, コートウッド・レイン 8 1 2

(72)発明者 オニール, ジャネット・エム

アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 1 1 6, セント・ルイス, パーカー・アベニュー 4 0 4 6

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC05 CC08 EE04 FF03 GG01 GG04 HH01
 4C056 AA01 AB01 AC01 AC02 AD01 AE03 BA03 BA10 FA03 FA04
 FA12 FB01 FC01
 4C063 AA01 BB01 CC22 CC75 DD12 DD22 EE01
 4C065 AA05 AA18 AA19 BB05 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ01 KK08
 KK09 LL01 PP03
 4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13 EE15 FF04 GG04 GG06 HH08
 HH28 JJ01 JJ05 LL01
 4C084 AA19 MA02 NA14 NA15 ZA06 ZA08 ZA15 ZA21 ZA33 ZA36
 ZA54 ZA55 ZA59 ZA66 ZA67 ZA81 ZA83 ZA89 ZA94 ZA96
 ZB08 ZB11 ZB15 ZB26 ZB27 ZC06 ZC20 ZC21 ZC35 ZC41
 ZC61
 4C086 AA01 AA02 BC28 BC36 BC37 BC38 BC67 BC69 BC71 BC73
 BC85 CA04 CB03 CB05 CB22 CB26 DA35 GA02 GA07 GA08

	GA09	GA10	HA02	HA15	HA24	MA01	MA02	MA04	NA14	NA15
	ZA06	ZA08	ZA15	ZA21	ZA33	ZA36	ZA54	ZA55	ZA59	ZA66
	ZA67	ZA81	ZA83	ZA89	ZA94	ZA96	ZB08	ZB11	ZB15	ZB26
	ZB27	ZC06	ZC20	ZC21	ZC35	ZC41	ZC61			
4C206	AA01	AA02	FA18	FA21	FA25	KA01	MA01	MA02	MA04	NA14
	NA15	ZA06	ZA08	ZA15	ZA21	ZA33	ZA36	ZA54	ZA55	ZA59
	ZA66	ZA67	ZA81	ZA83	ZA89	ZA94	ZA96	ZB08	ZB11	ZB15
	ZB26	ZB27	ZC06	ZC20	ZC21	ZC35	ZC41	ZC61		