

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成23年1月20日 (2011.1.20)

【公表番号】特表2010-513262(P2010-513262A)

【公表日】平成22年4月30日 (2010.4.30)

【年通号数】公開・登録公報2010-017

【出願番号】特願2009-540886(P2009-540886)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C 0 7 D 495/04 (2006.01)

C 0 7 D 513/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/382 (2006.01)

A 6 1 K 31/542 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5575 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

C 0 7 D 495/04 1 1 1

C 0 7 D 495/04 C S P

C 0 7 D 513/04 3 7 1

A 6 1 K 31/382

A 6 1 K 31/542

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 27/06

A 6 1 P 27/02

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/5575

A 6 1 P 43/00 1 1 2

【手続補正書】

【提出日】平成22年11月22日 (2010.11.22)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

酸化窒素を放出し得るカルボニックアンヒドラーゼ阻害剤の治療的有効量を含む、眼の障害を治療するための医薬組成物。

【請求項 2】

眼の障害が、緑内障、高眼圧症、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、高血圧性網膜症および網膜血管症である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

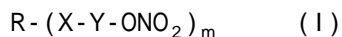
カルボニックアンヒドラーゼ阻害剤が、イソエンチームCAII に対して0.01-200 nMの範囲の阻害定数(K_i)を有する化合物である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

酸化窒素を放出し得るカルボニックアンヒドラーゼ阻害剤が、1-50 μ M の範囲の EC_{50} 値を有する化合物である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の医薬組成物。

【請求項 5】

一般式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくはそれらの立体異性体：

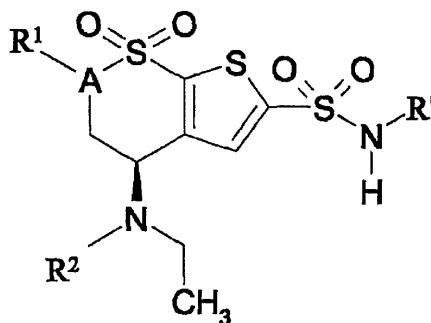


(式中、

m は 1 または 2 の整数であり；

R は

【化 1】



(II)

(ここで、

R^1 は $-CH_3$ または $-(CH_2)_3-OCH_3$ であり；

R^2 は H または一つの基 $-(X-Y-ONO_2)$ に結合し得る遊離価であり；

R' は H または一つの基 $-(X-Y-ONO_2)$ に結合し得る遊離原子価であり；

A は炭素または窒素原子であり；

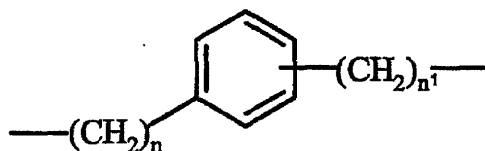
X は $-CO-$ 、 $-COO-$ であり；

Y は次の意味を有する 2 価の基である；

a) - ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-ONO_2$ もしくは T (ここで、T は $-OC(O)(C_1-C_{10})$ アルキル) $-ONO_2$ または $-O(C_1-C_{10})$ アルキル) $-ONO_2$ である) からなる群から選択される一つ以上の置換基で任意にされていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状の C_1-C_{20} アルキレン；
- 環が側鎖 T_1 (ここで T_1 は直鎖状もしくは分枝鎖状の C_1-C_{10} アルキルである) で任意に置換されていてもよい、シクロアルキレン環中に 5 ~ 7 の炭素原子を有するシクロアルキレン；

b)

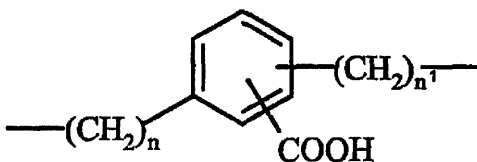
【化 2】



；

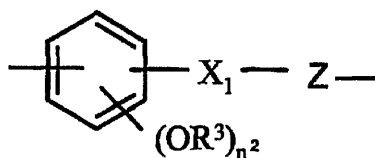
c)

【化 3】



(ここで、 n は0~20の整数であり、 n^1 は1~20の整数である)
d)

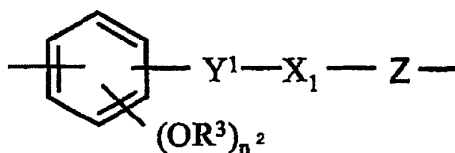
【化 4】



(ここで、 X_1 は-OCO- または -COO- であり、 R^3 は H または -CH₃であり、 Z は -(CH₂) _{n_1} - または上記のb)で定義された2価の基であり、 n^1 は上記で定義されたとおりであり、 n^2 は0~2の整数である)

e)

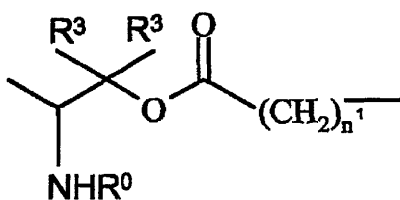
【化 5】



(ここで、 Y^1 は -CH₂-CH₂-(CH₂) _{n_2} - または -CH=CH-(CH₂) _{n_2} - であり、 Z 、 n^1 、 n^2 、 R^3 および X_1 は上記で定義されたとおりである)

f)

【化 6】

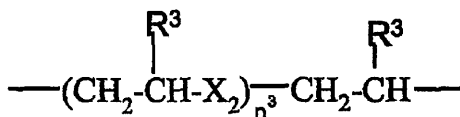
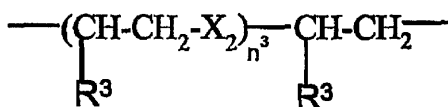


(ここで、 n^1 および R^3 は上記で定義されたとおりであり、 R^0 は H または -COCH₃である、

ただし、 Y がb)-f)で述べられた2価の基から選択されるとき、末端の-ONO₂基は-(CH₂) _{n} に結合している)

g)

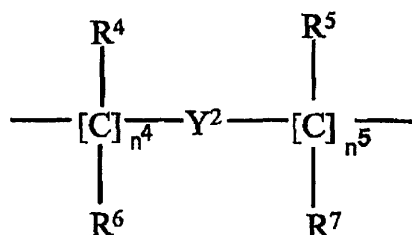
【化 7】



(ここで、 X_2 は $-O-$ または $-S-$ であり、 n^3 は 1~6 の整数であり、 R^3 は上記で定義されたとおりである) ;

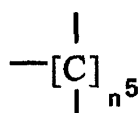
h)

【化 8】



(ここで、 n^4 は 0~10 の整数であり、 n^5 は 1~10 の整数であり、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 は、同一または異なって、H または直鎖状もしくは分枝鎖状の C_1 - C_4 アルキルであり、 $-ONO_2$ 基は

【化 9】

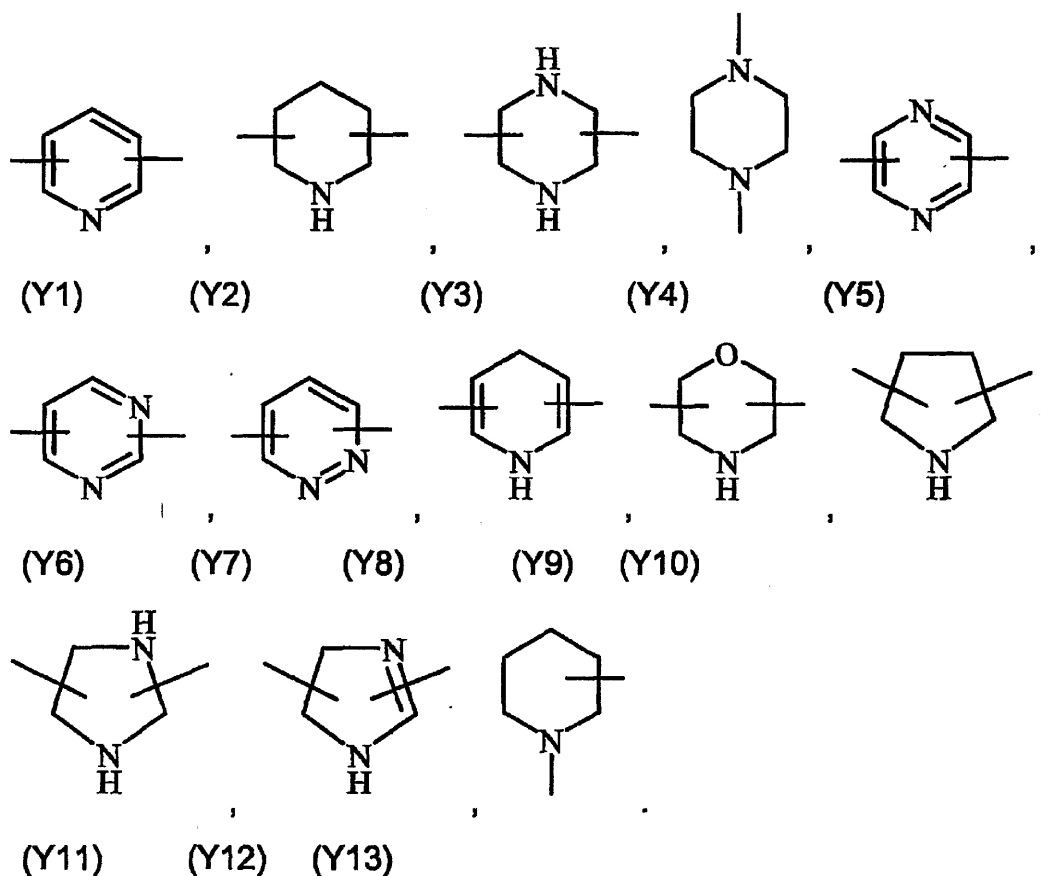


(ここで、 n^5 は上記で定義されたとおりである)

に結合しており、

Y^2 は窒素、酸素、硫黄から選択される一つ以上のヘテロ原子を含む複素環式飽和もしくは不飽和の、または芳香族の 5 もしくは 6 員環であり、

【化 10】



からなる群から選択される)。

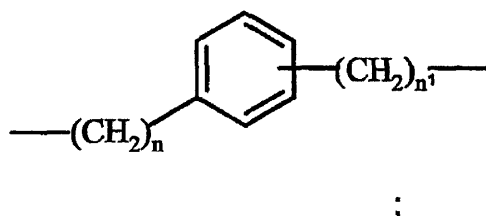
【請求項 6】

Y が以下の意味を有する 2 価の基である、請求項 5 に記載の一般式 (I) の化合物：

- a) - ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-\text{ONO}_2$ もしくは T (ここで、T は $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_{10}$ アルキル) $-\text{ONO}_2$ または $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_{10}$ アルキル) $-\text{ONO}_2$ である) からなる群から選択される一つ以上の置換基で任意にされておりてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状の C_1-C_{10} アルキレン；
 - 環が側鎖 T_1 (ここで T_1 は CH_3 である) で任意に置換されておりてもよい、シクロアルキレン環中に 5 ~ 7 の炭素原子を有するシクロアルキレン；

b)

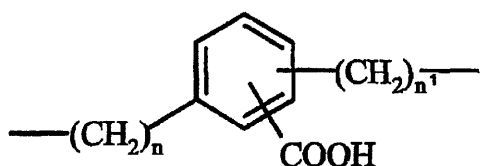
【化 1 1】



;

c)

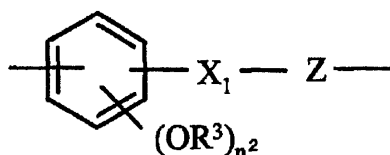
【化 1 2】



(ここで、n は 0 ~ 5 の整数であり、 n^1 は 1 ~ 5 の整数である)

d)

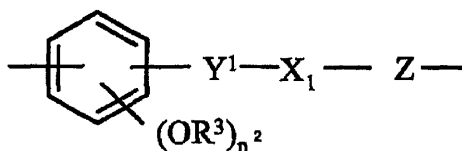
【化 1 3】



(ここで、 X_1 は $-\text{OCO}-$ または $-\text{COO}-$ であり、 R^3 は H または $-\text{CH}_3$ であり、Z は $-(\text{CH}_2)_n$ または上記の b) で定義された 2 価の基であり、 n^1 は 1 ~ 10 の整数であり、 n^2 は 0 ~ 2 の整数である)

e)

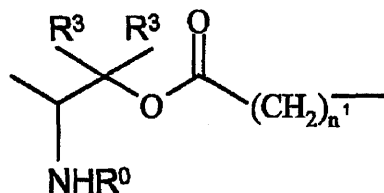
【化 1 4】



(ここで、 Y^1 は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{n^2}-$ であり、Z、 n^1 、 n^2 、 R^3 および X_1 は上記で定義されたとおりである)

f)

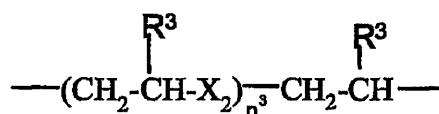
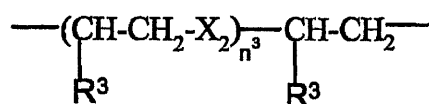
【化 1 5】



(ここで、 n^1 および R^3 は上記で定義されたとおりであり、 R^0 は $-\text{COCH}_3$ である、ただし、 Y が b)-f) で述べられた 2 価の基から選択されるとき、末端の $-\text{ONO}_2$ 基は $-(\text{CH}_2)_{n^1}$ に結合している)

g)

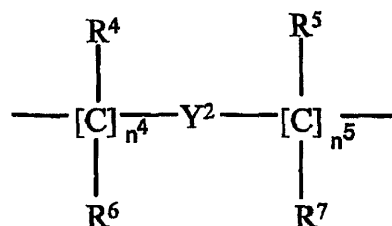
【化 1 6】



(ここで、 X_2 は $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ であり、 n^3 は 1~4 の整数であり、 R^3 は上記で定義されたとおりである) ;

h)

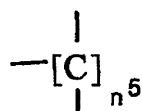
【化 1 7】



(ここで、 n^4 は 0~3 の整数であり、 n^5 は 1~3 の整数であり、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 は H である) ;

ここで、 $-\text{ONO}_2$ 基は

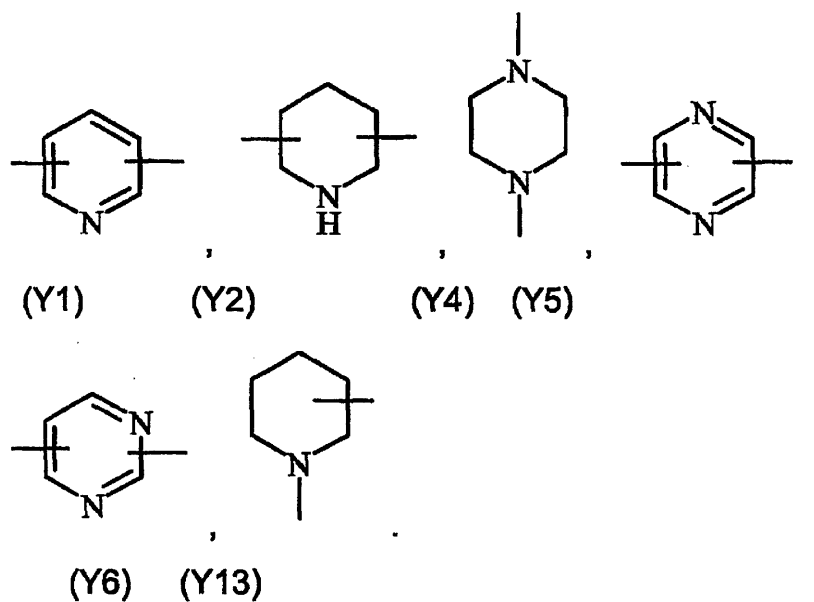
【化 1 8】



(ここで、 n^5 は上記で定義されたとおりである) に結合している)

Y^2 は

【化 19】

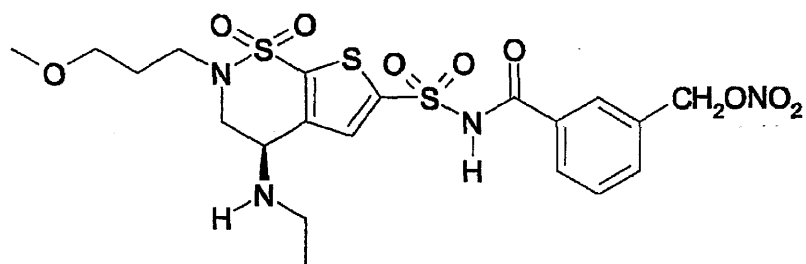


から選択される。

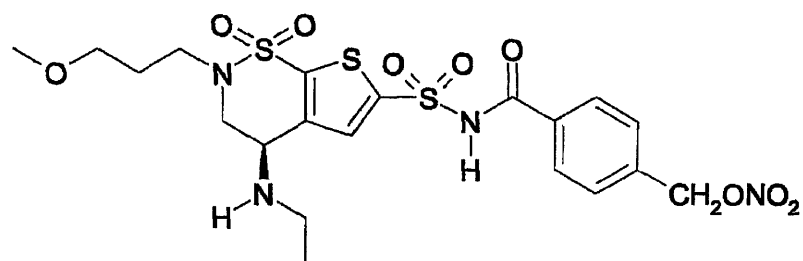
【請求項 7】

以下の化合物からなる群から選択される、請求項5または6に記載の化合物。

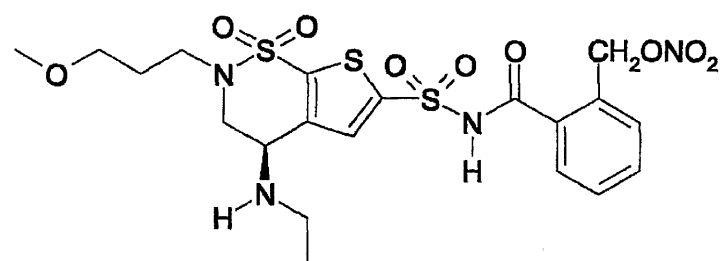
【化 20】



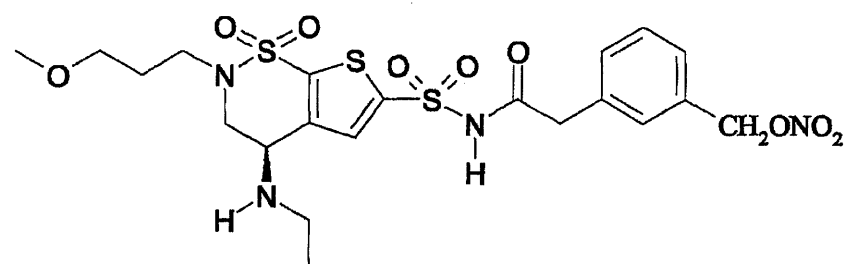
(1)



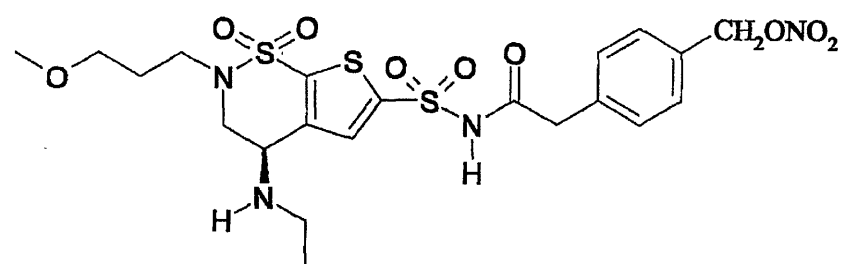
(2)



(3)

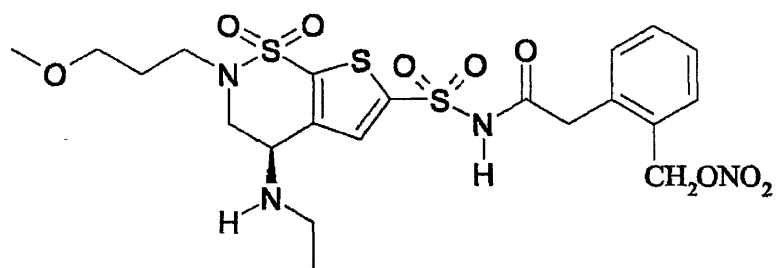


(4)

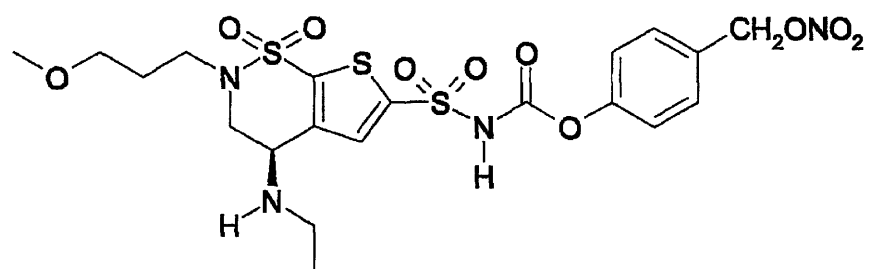


(5)

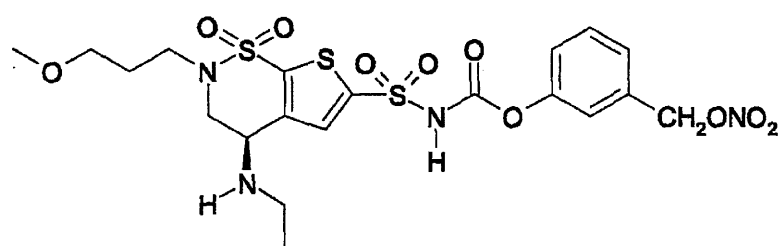
【化 2 1】



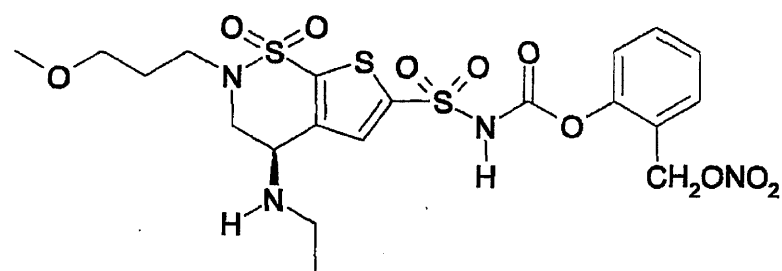
(6)



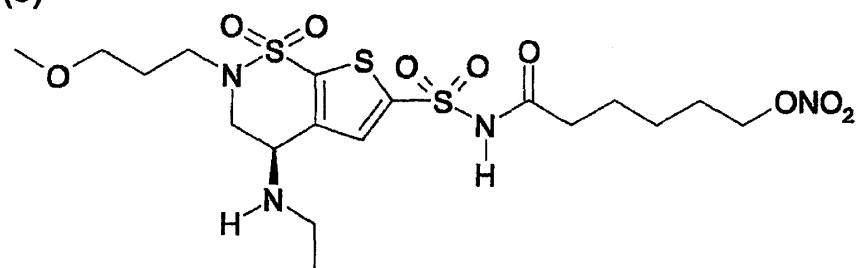
(7)



(8)

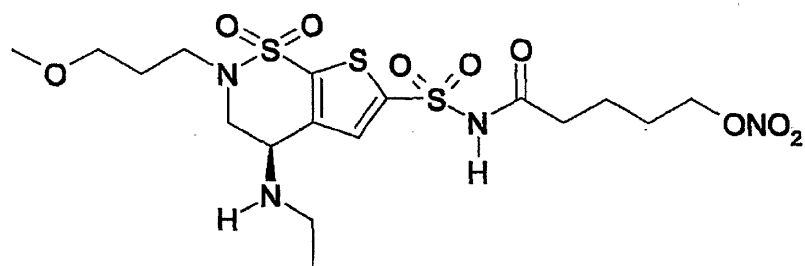


(9)

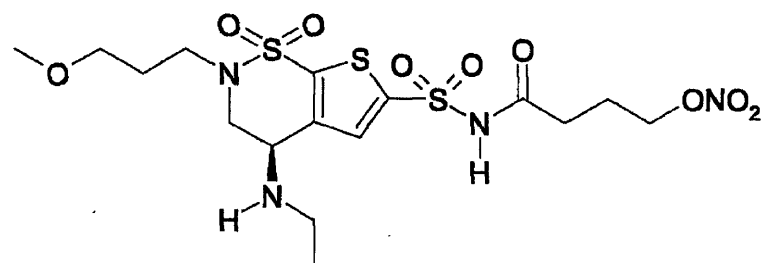


(10)

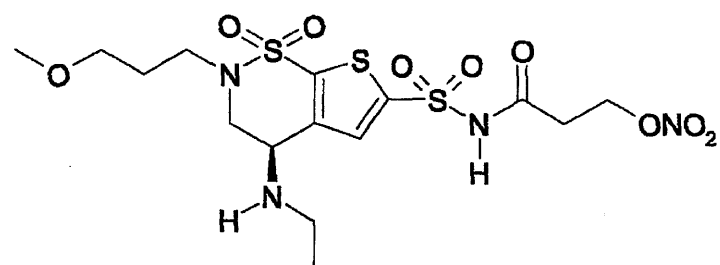
【化 2 2】



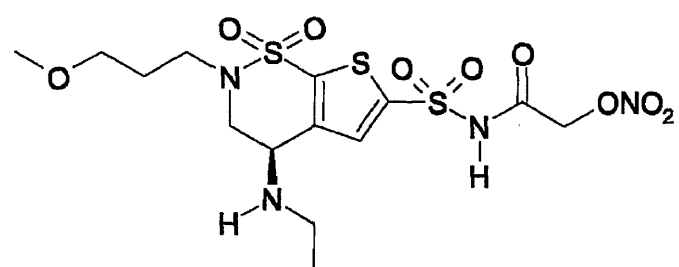
(11)



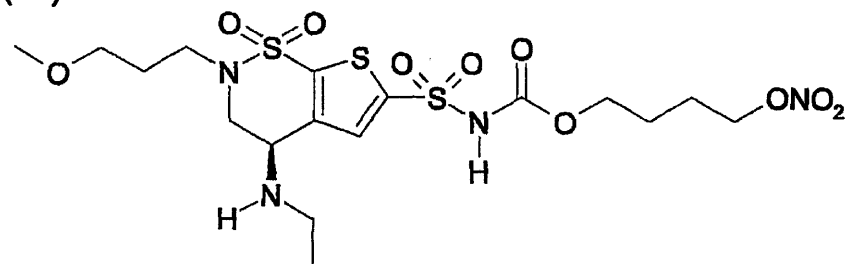
(12)



(13)

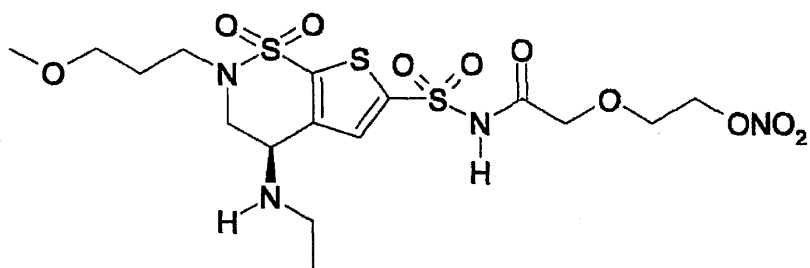


(14)

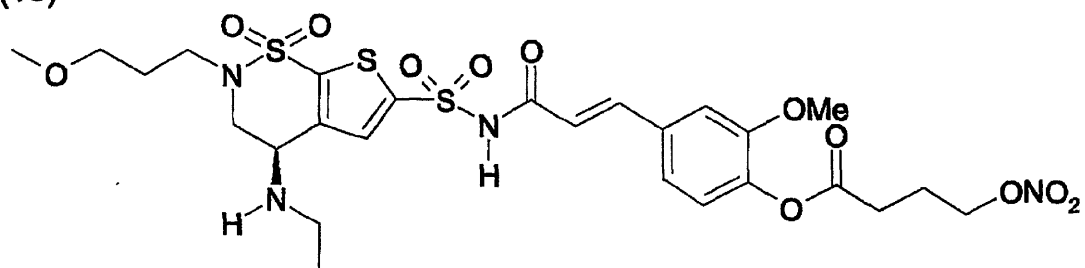


(15)

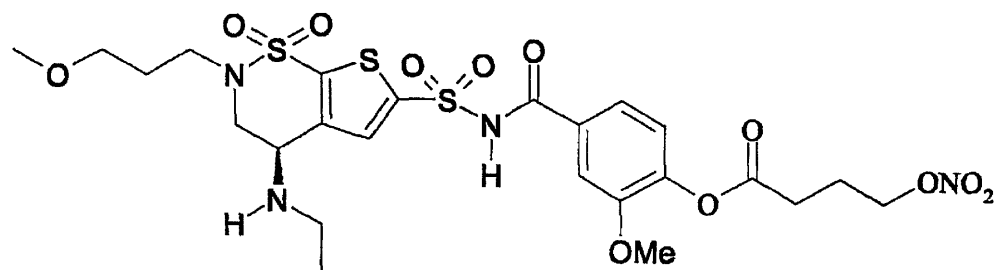
【化 2 3】



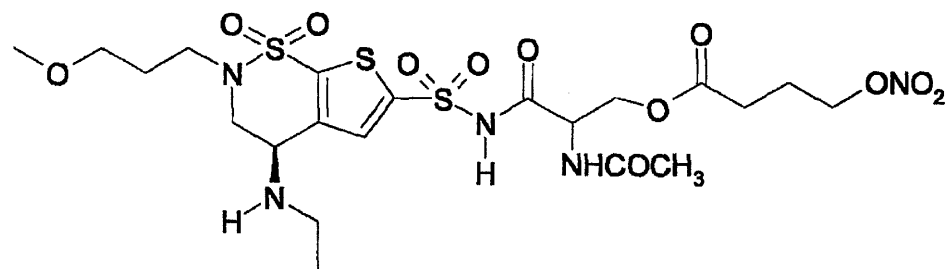
(16)



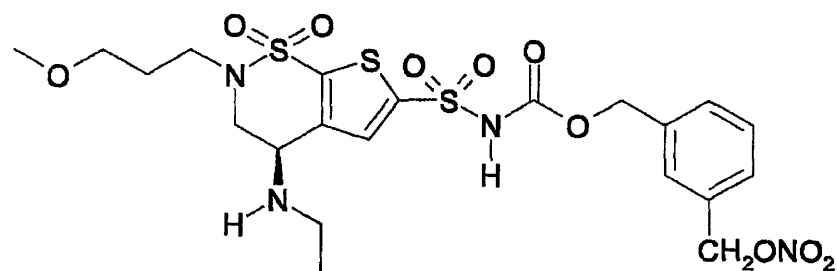
(17)



(18)

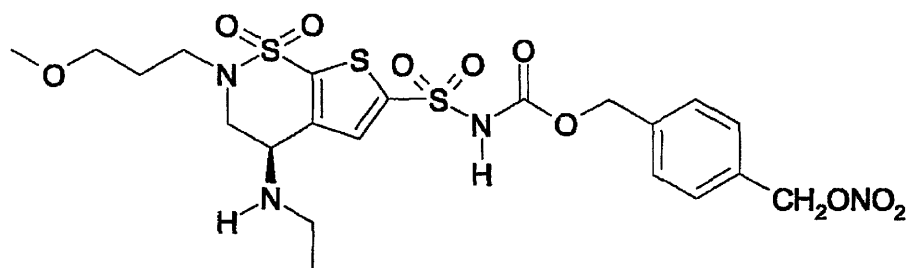


(19)

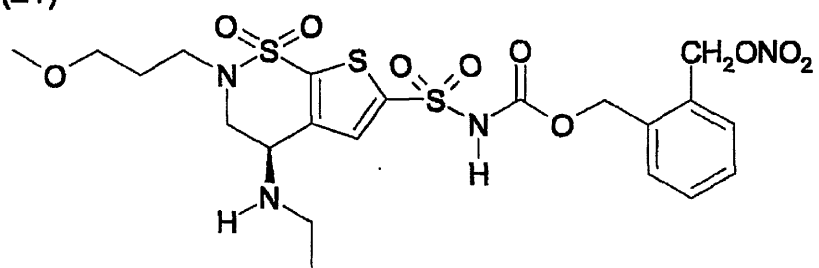


(20)

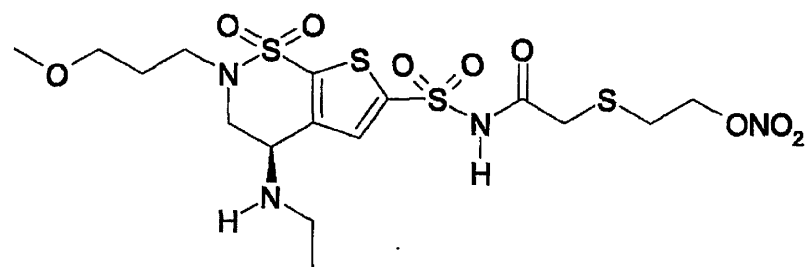
【化 2 4】



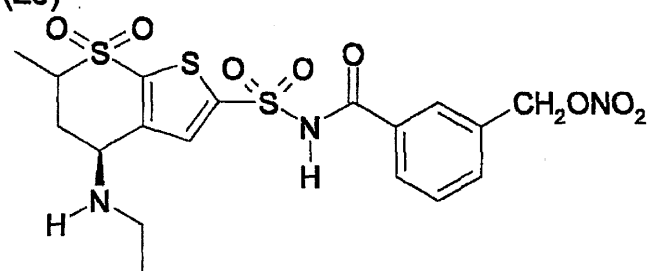
(21)



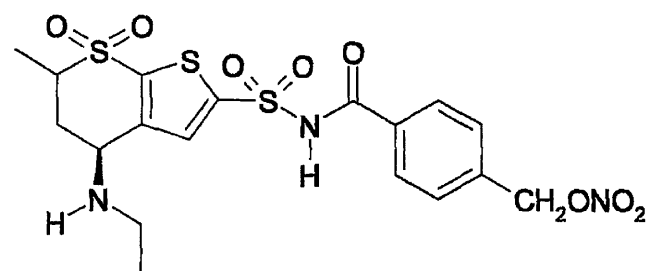
(22)



(23)

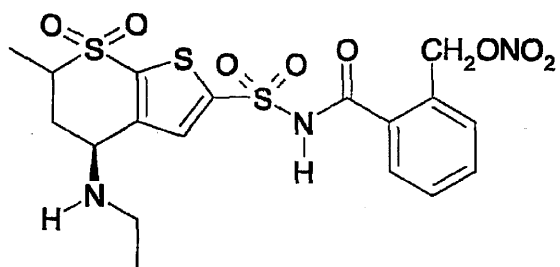


(24)

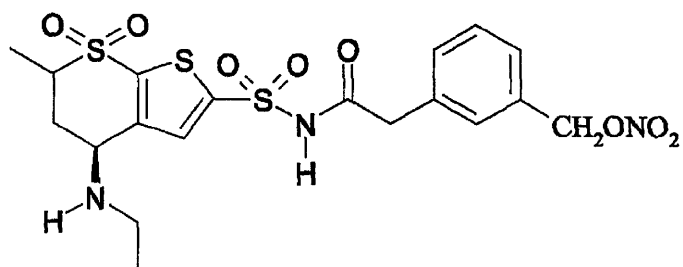


(25)

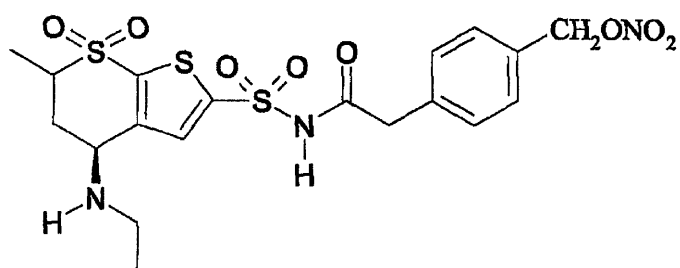
【化 2 5】



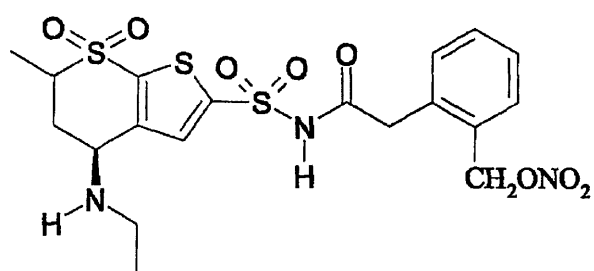
(26)



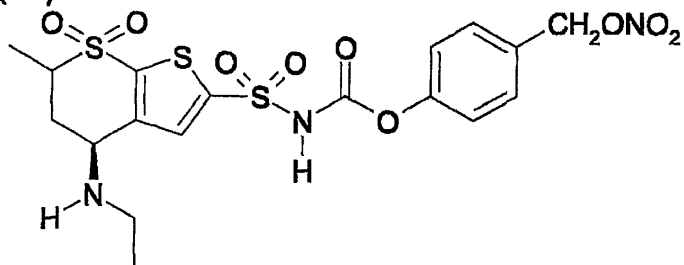
(27)



(28)

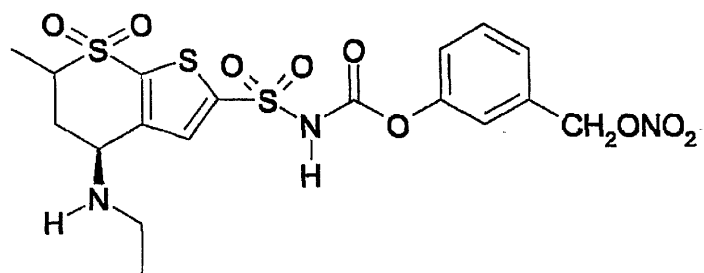


(29)

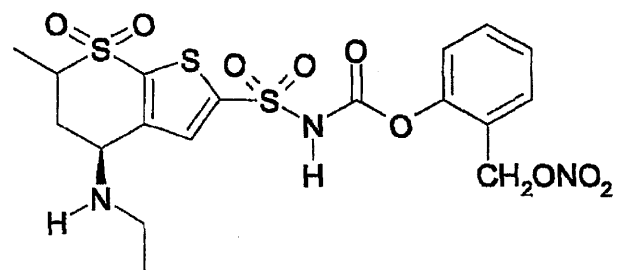


(30)

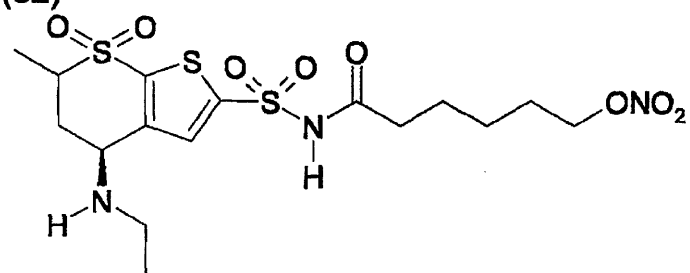
【化 2 6】



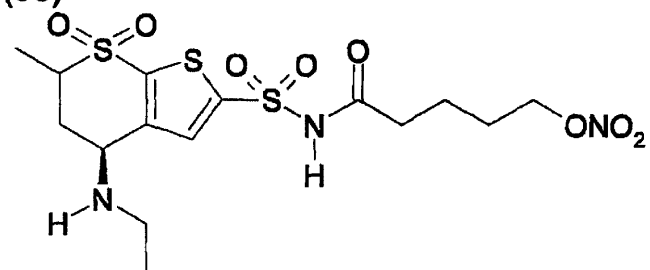
(31)



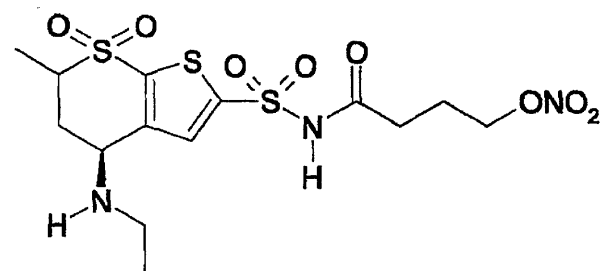
(32)



(33)

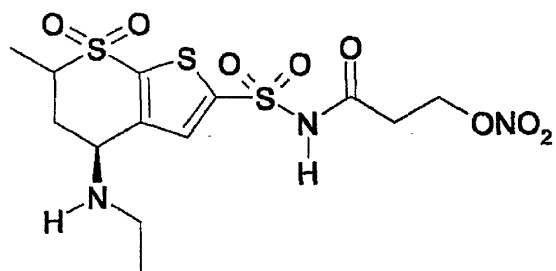


(34)

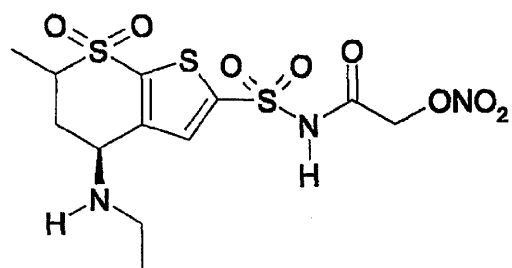


(35)

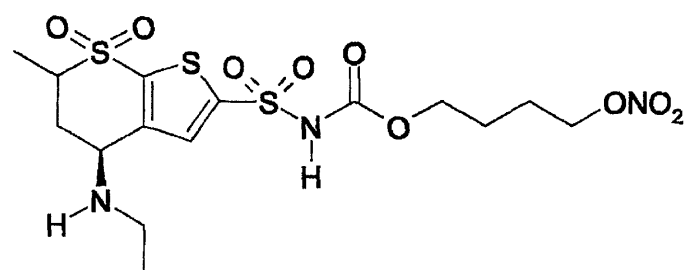
【化 27】



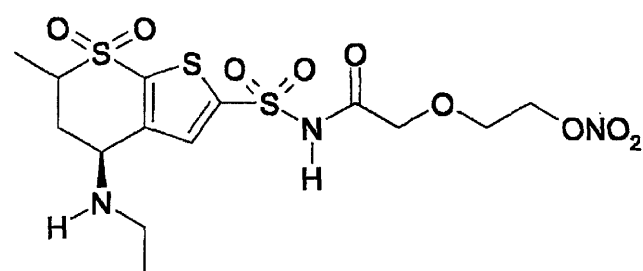
(36)



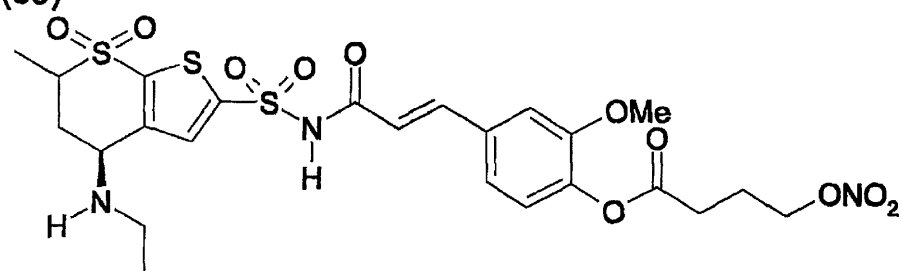
(37)



(38)

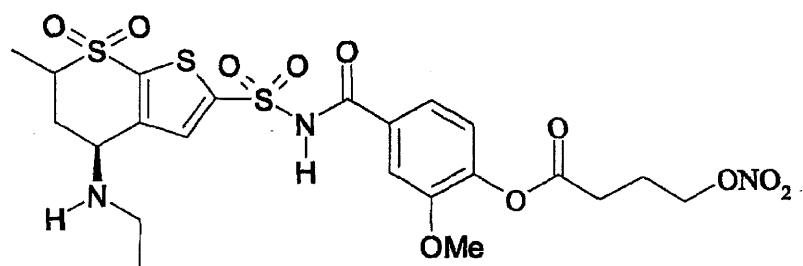


(39)

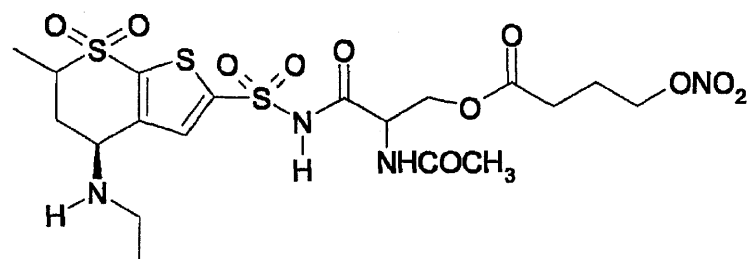


(40)

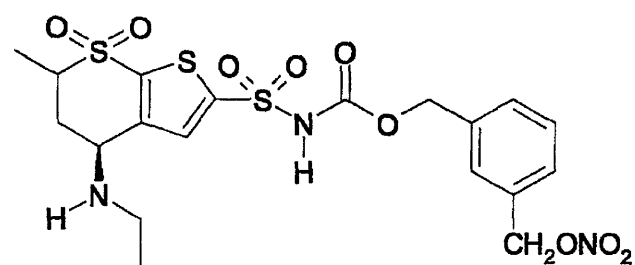
【化 28】



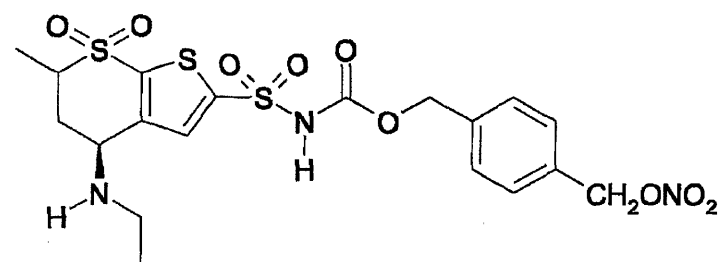
(41)



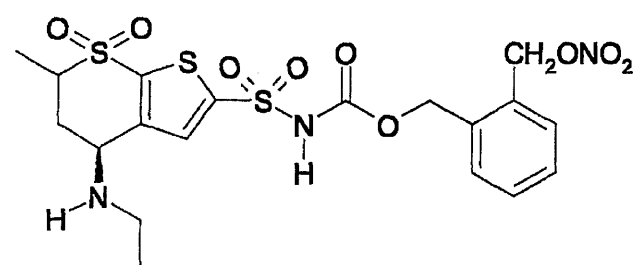
(42)



(43)

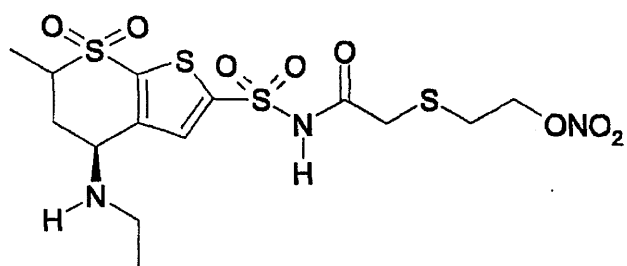


(44)

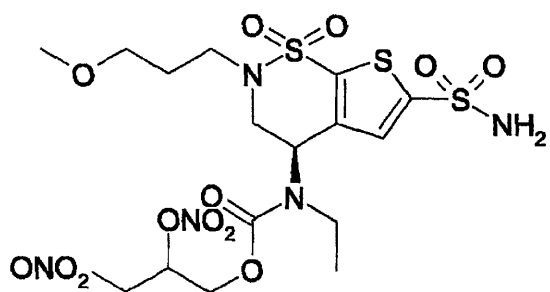


(45)

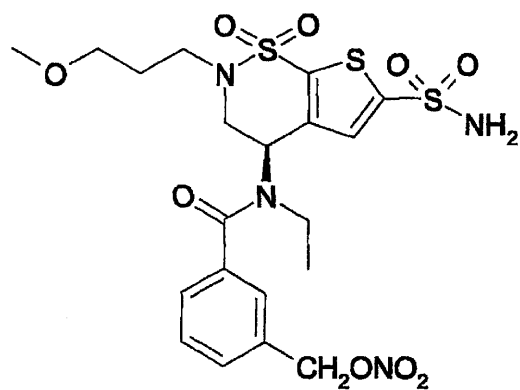
【化 29】



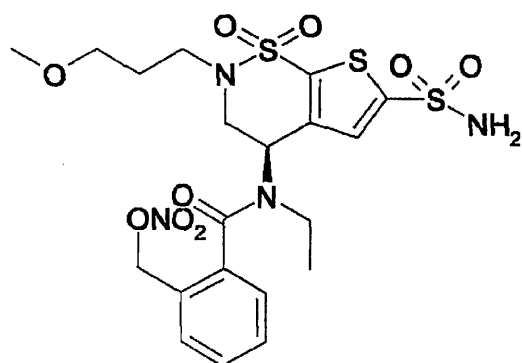
(46)



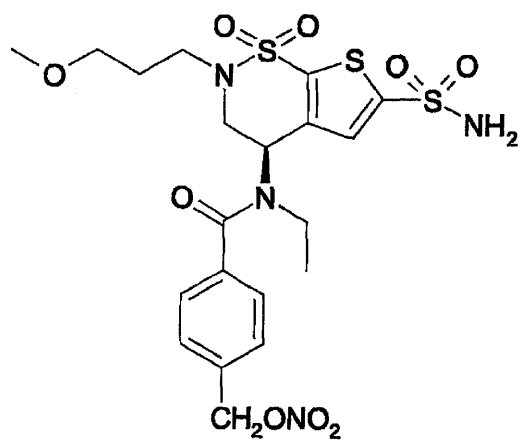
(47)



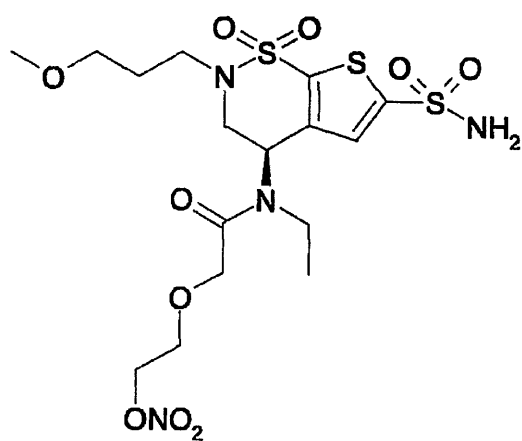
(48)



(49)



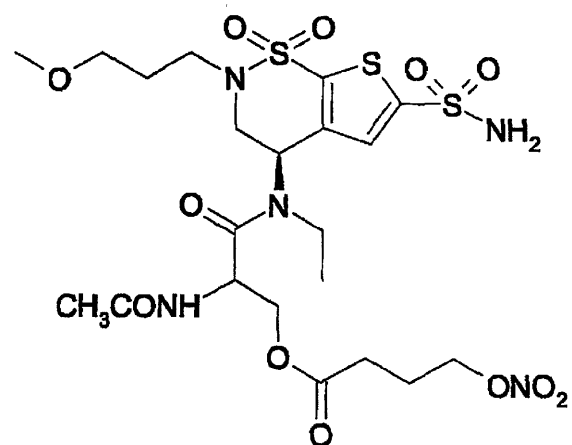
(50)



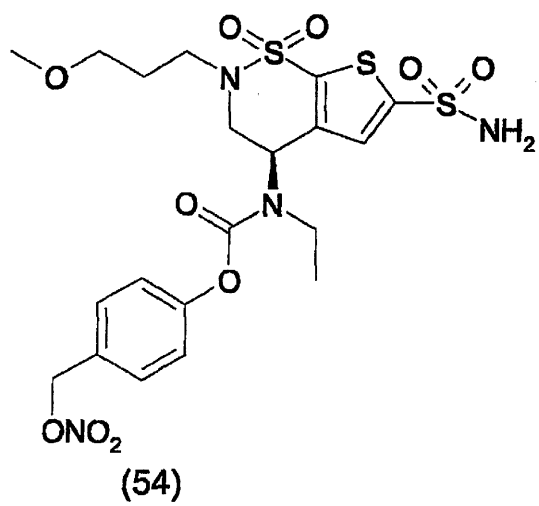
(51)

COCCN1C(=O)N(CC)C(=O)/C=C/c2ccc(OC)c(OC(=O)CCCO[N+](=O)[O-])c2S1=CS(=O)(=O)Oc3ccsc3S1(=O)=O

(52)

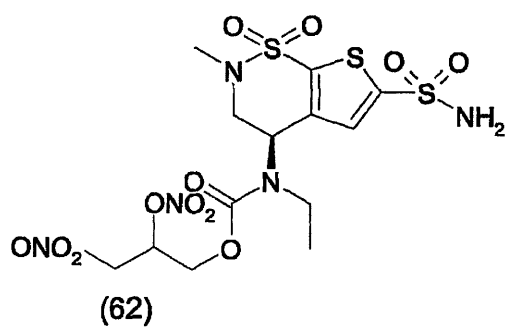
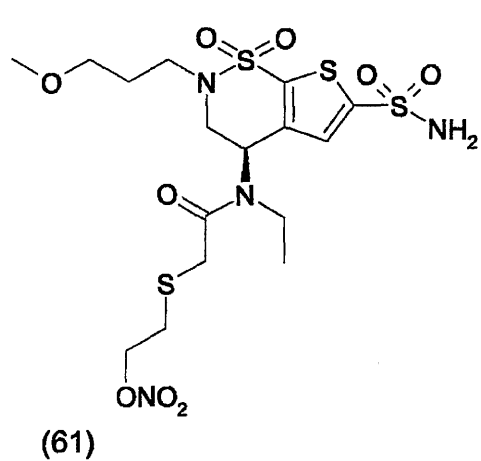
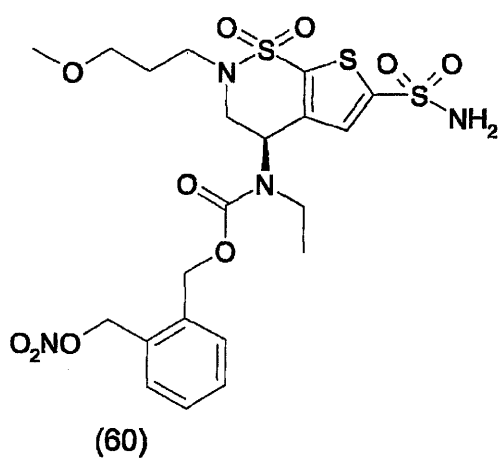
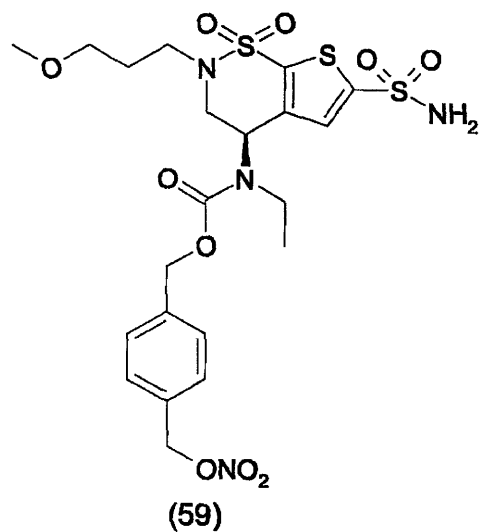
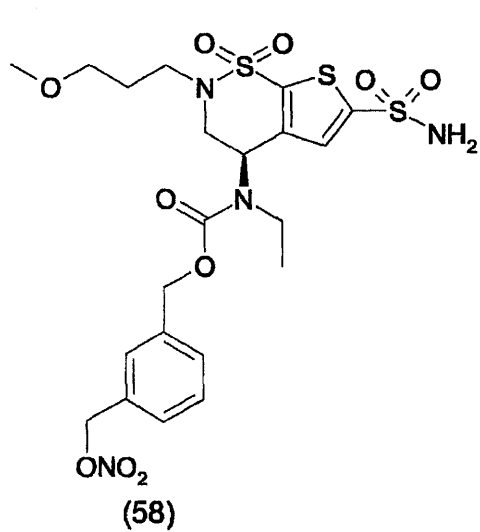
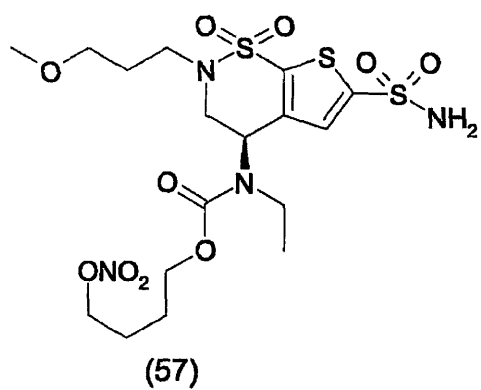
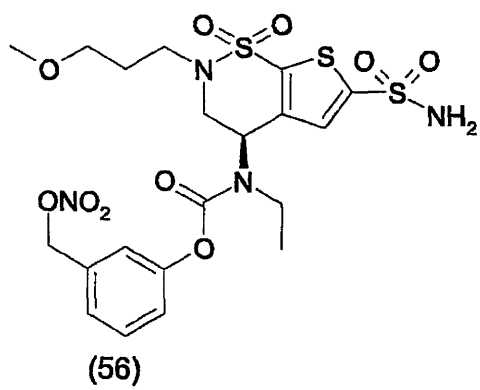


(53)

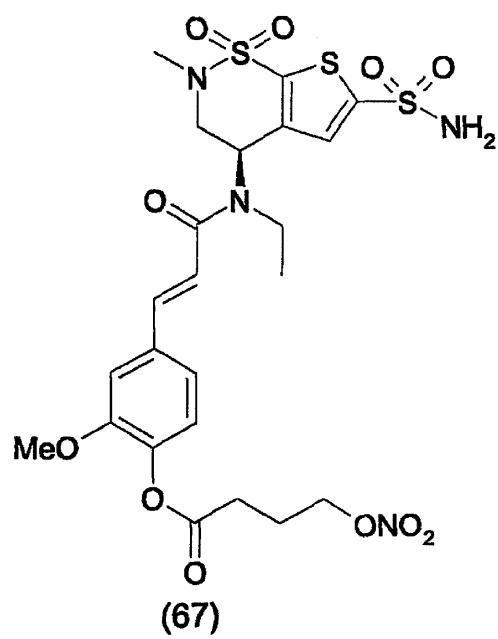
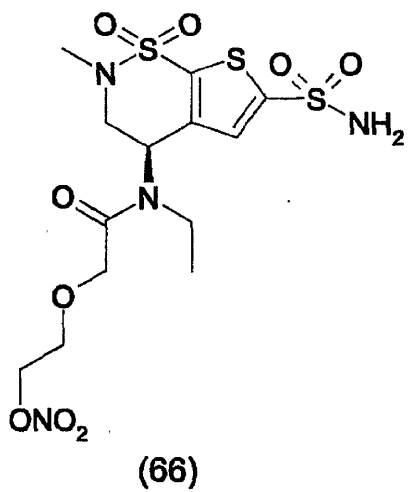
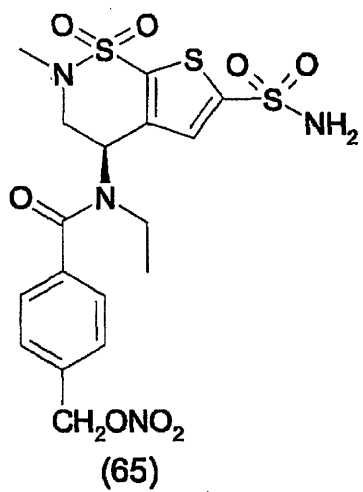
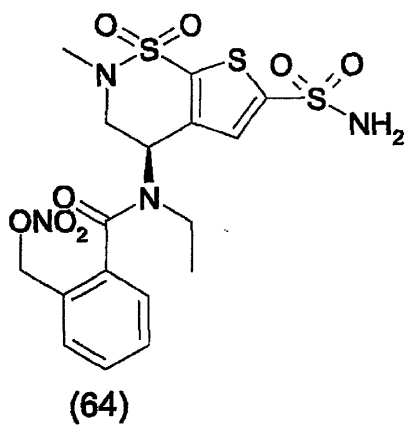
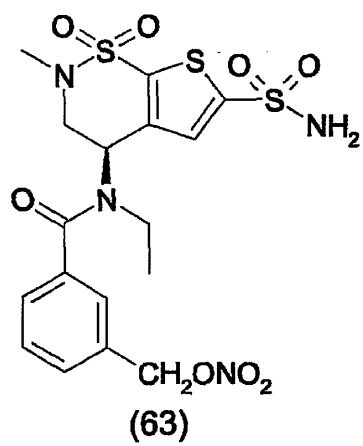
CCCCN1C(=O)S(=O)(=O)C2=C(C=C1)SC(=O)S(=O)(=O)N2[C@H](C)N(C)C(=O)Oc3ccccc3COC(=O)O

(55)

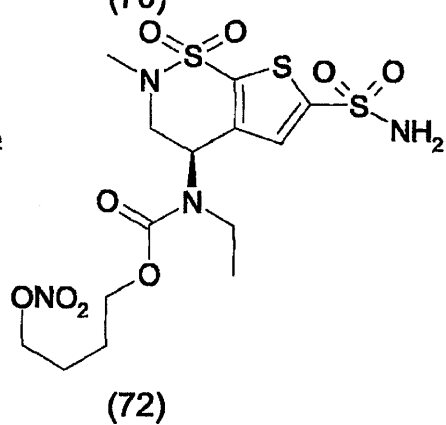
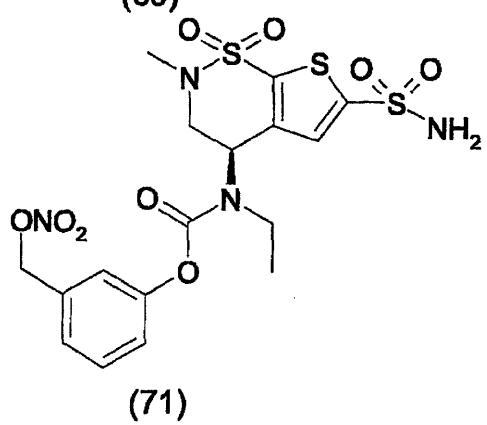
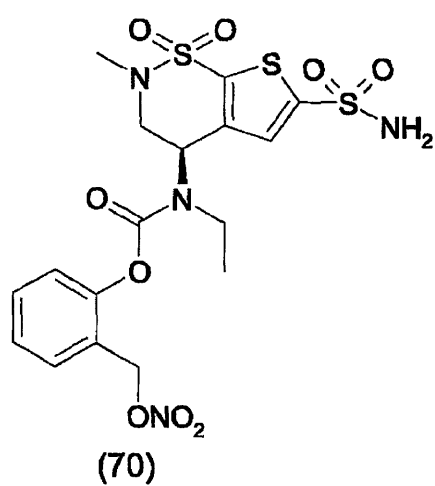
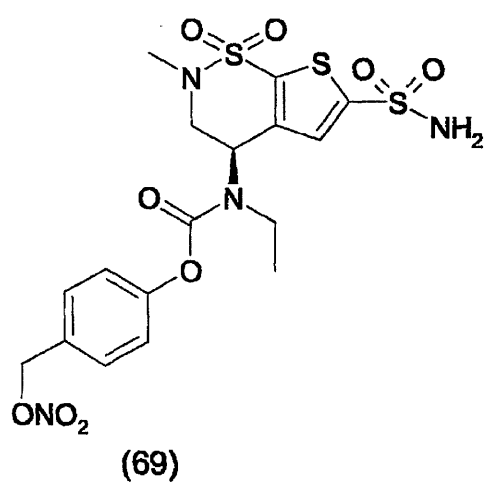
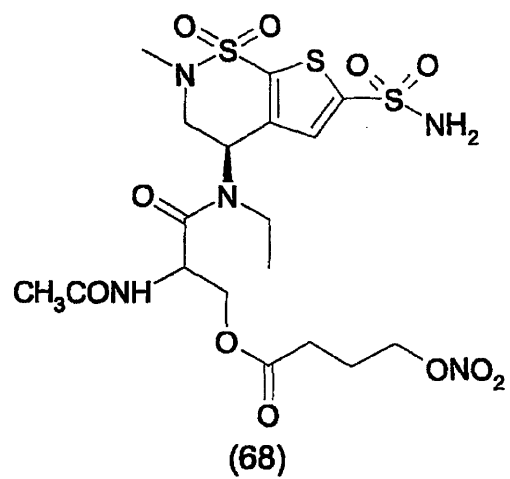
【化 3 1】



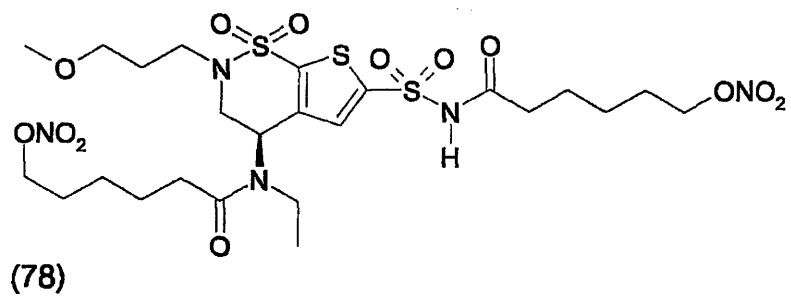
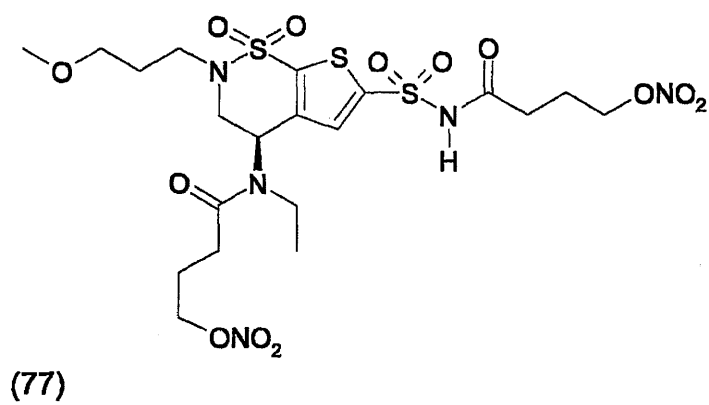
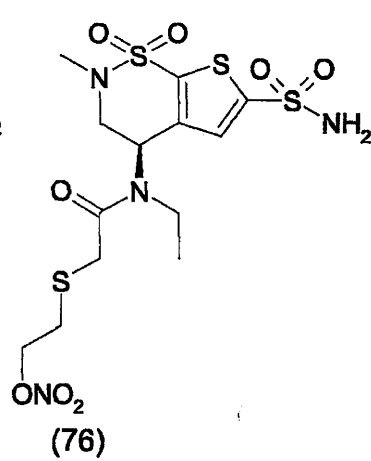
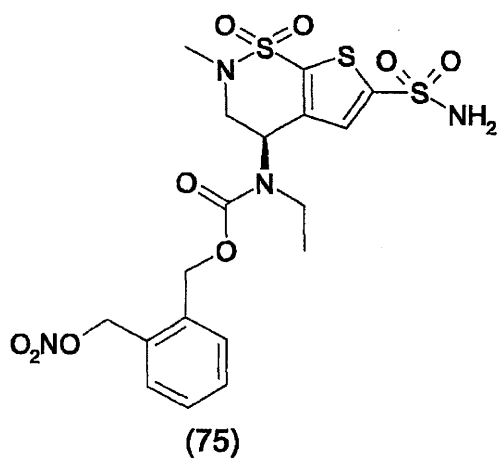
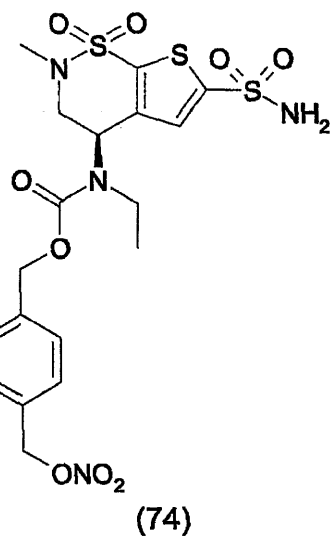
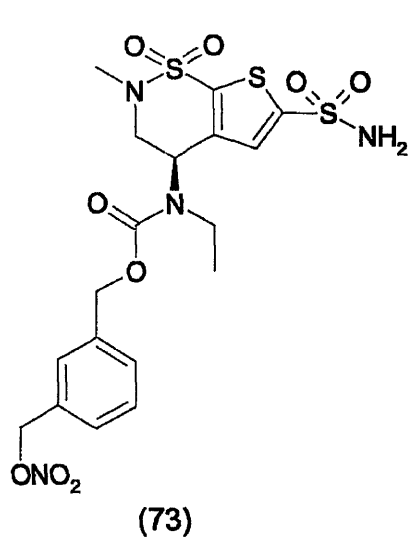
【化 3 2】



【化 3 3】



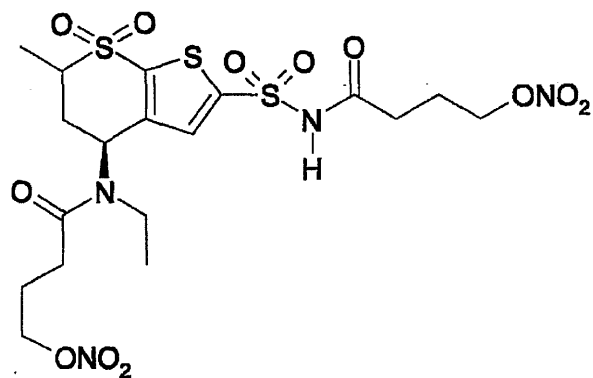
【化 3 4】



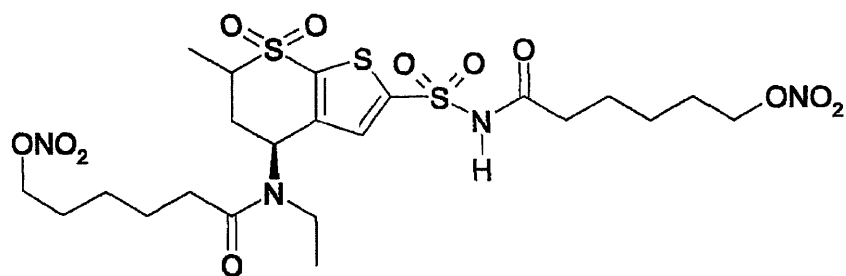
COCCCN1C(=O)N(CC)C(=O)c2ccc(CO[N+](=O)[O-])cc2C3=C(C=C(C=C3S1)S(=O)(=O)Oc4ccc(CO[N+](=O)[O-])cc4)S(=O)(=O)Nc5ccc(CO[N+](=O)[O-])cc5CCCCCOC(=O)Nc1cc2c(c1)sc(cc2N(CCC)C(=O)OCCCCO)S(=O)(=O)N(CCCOC)S(=O)(=O)c3ccccc3CCCCCCCCOC(=O)N[C@@H]1CN(CCCOC)C(=O)S2=C(C=C(C=C2)OS(=O)(=O)NC(=O)OCCCCCCCCON=O)S1CCOC(=O)N1C(=O)N(CCCOC(=O)N1C2=CC=CC=C2C(=O)OCC)C3=CC=C(C=C3)C(=O)OCC

(82)

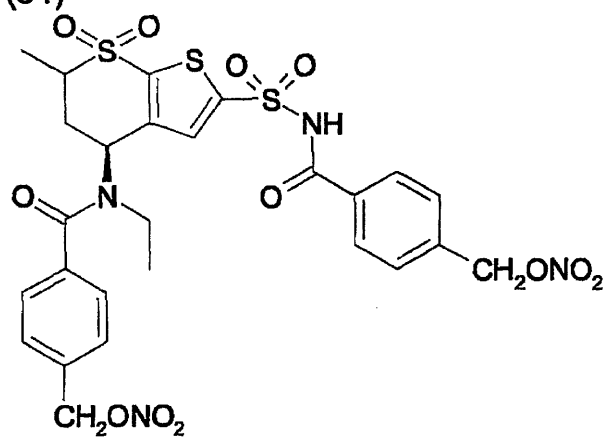
【化 3 6】



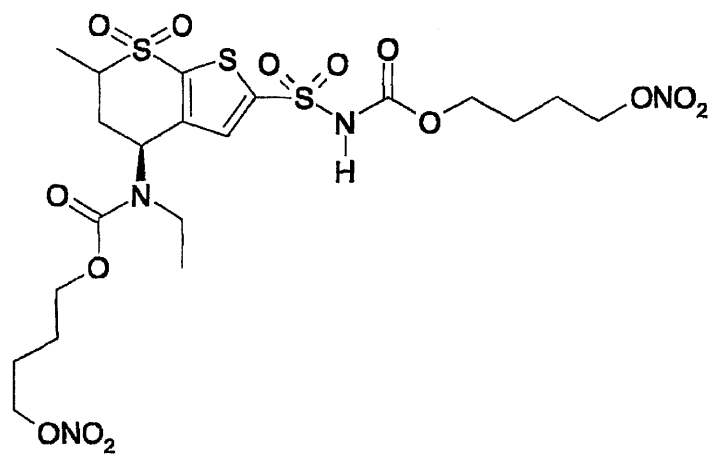
(83)



(84)

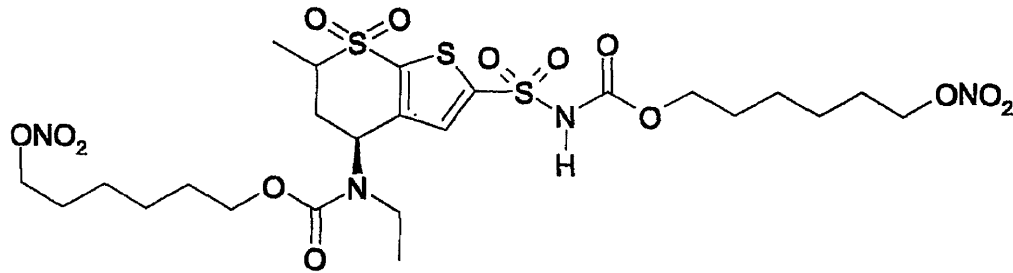


(85)

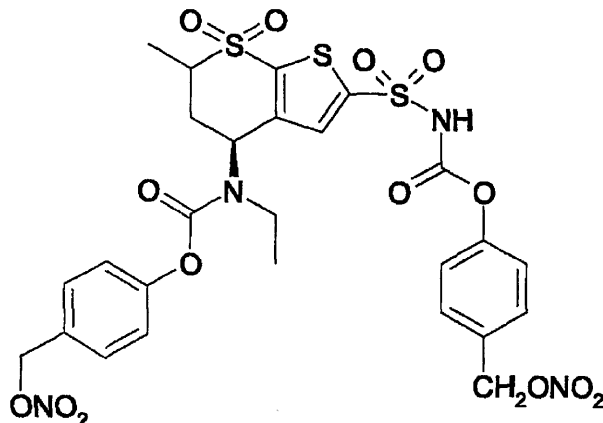


(86)

【化 3 7】



(87)



(88)

【請求項 8】

医薬として使用するための、請求項 5 ~ 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 5 ~ 7 のいずれかに記載の一般式 (I) の化合物および / またはその塩もしくは立体異性体を含む、緑内障、高眼圧症、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、高血圧性網膜症または網膜血管症の治療用組成物。

【請求項 10】

請求項 5 ~ 7 のいずれかに記載の一般式 (I) の化合物および / またはその塩もしくは立体異性体の医薬的有効量、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 11】

局所投与に適した形態にある、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

一般式 (I) の化合物が、眼科的に許容される媒体中の溶液、懸濁液または乳液として投与される、請求項 10 または 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 5 に記載の一般式 (I) の化合物と、(i) - アドレナリン作用性アンタゴニスト、または(ii)プロスタグランジン類似体、または(iii) - アドレナリン作用性アゴニスト、あるいはそれらのニトロオキシ誘導体との混合物を含む医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 5 に記載の一般式 (I) の化合物およびチモロールもしくはそのニトロオキシ誘導体の混合物を含む医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 5 に記載の一般式 (I) の化合物とラタノプロストまたはそのニトロオキシ誘導体との混合物を含む医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 10 に記載の組成物、ならびに(i) - アドレナリン作用性アンタゴニスト、または(ii)プロスタグランジン類似体、または(iii) - アドレナリン作用性アゴニスト、

あるいはそれらのニトロオキシ誘導体を、同時に、引き続いて、または前もって投与するための医薬的キット。

【請求項 17】

請求項 10～15 のいずれかに記載の医薬組成物を含む、緑内障、高眼圧症、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、高血圧性網膜症または網膜血管症の治療用組成物。