

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6830991号
(P6830991)

(45) 発行日 令和3年2月17日 (2021.2.17)

(24) 登録日 令和3年1月29日 (2021.1.29)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/5575 (2006.01)**C O 7 D 295/28 (2006.01)****C O 7 D 239/88 (2006.01)****C O 7 D 231/56 (2006.01)****C O 7 D 235/06 (2006.01)**

A 6 1 K 31/5575

C O 7 D 295/28 C S P

C O 7 D 239/88

C O 7 D 231/56 Z

C O 7 D 235/06

請求項の数 10 外国語出願 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-192600 (P2019-192600)

(22) 出願日 令和1年10月23日 (2019.10.23)

(62) 分割の表示 特願2017-520463 (P2017-520463)
の分割

原出願日 平成27年10月15日 (2015.10.15)

(65) 公開番号 特開2020-23556 (P2020-23556A)

(43) 公開日 令和2年2月13日 (2020.2.13)

審査請求日 令和1年10月23日 (2019.10.23)

(31) 優先権主張番号 62/064, 193

(32) 優先日 平成26年10月15日 (2014.10.15)

(33) 優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(73) 特許権者 520000722

アルコン インク.

スイス国 1701 フリプー ル
ルイーダフリ 6

(74) 代理人 110001508

特許業務法人 津国

(72) 発明者 エリス, デービッド

アメリカ合衆国 テキサス州 76107
, フォート ワース, アパートメント 1
04, ボーランド ストリート 150

(72) 発明者 シャイプラー, ルーカス

アメリカ合衆国 コロラド州 81435
, テルル, ピー. オー. ボックス 239
6

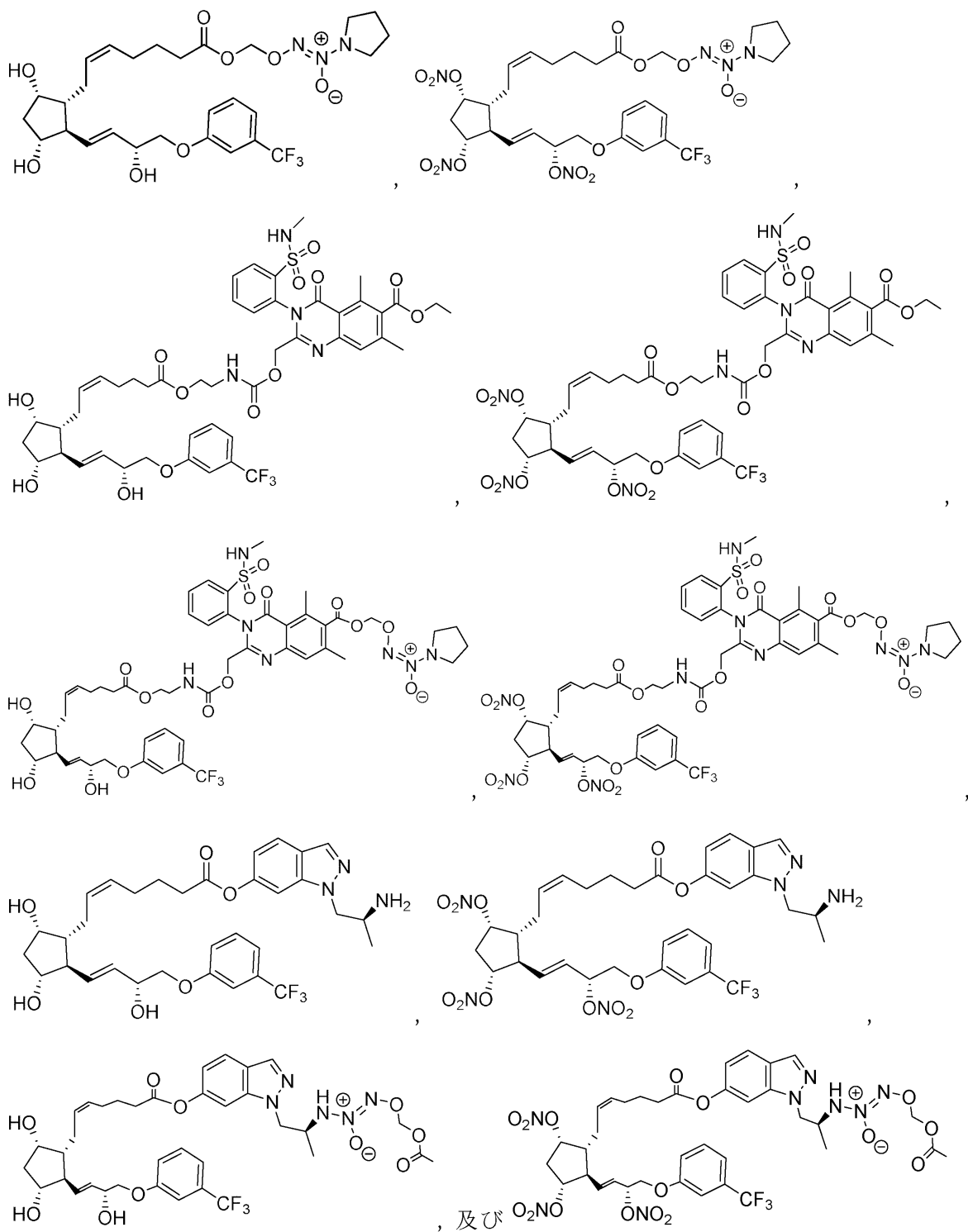
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 緑内障および高眼圧症を治療するためのプロスタグランジン複合体および誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

【化 1】



からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、緑内障を処置するためのまたは眼圧を制御するための眼科用医薬組成物。

【請求項 2】

眼科的に許容可能な、保存剤、界面活性剤、増粘剤、浸透増強剤、ゲル化剤、疎水性基剤、ビヒクル、緩衝剤、塩化ナトリウム、および水からなる群から選択される少なくとも 1 つをさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

0.01 重量 / 体積パーセント ~ 5 重量 / 体積パーセントの前記化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

0.05 重量 / 体積パーセント ~ 2 重量 / 体積パーセントの前記化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

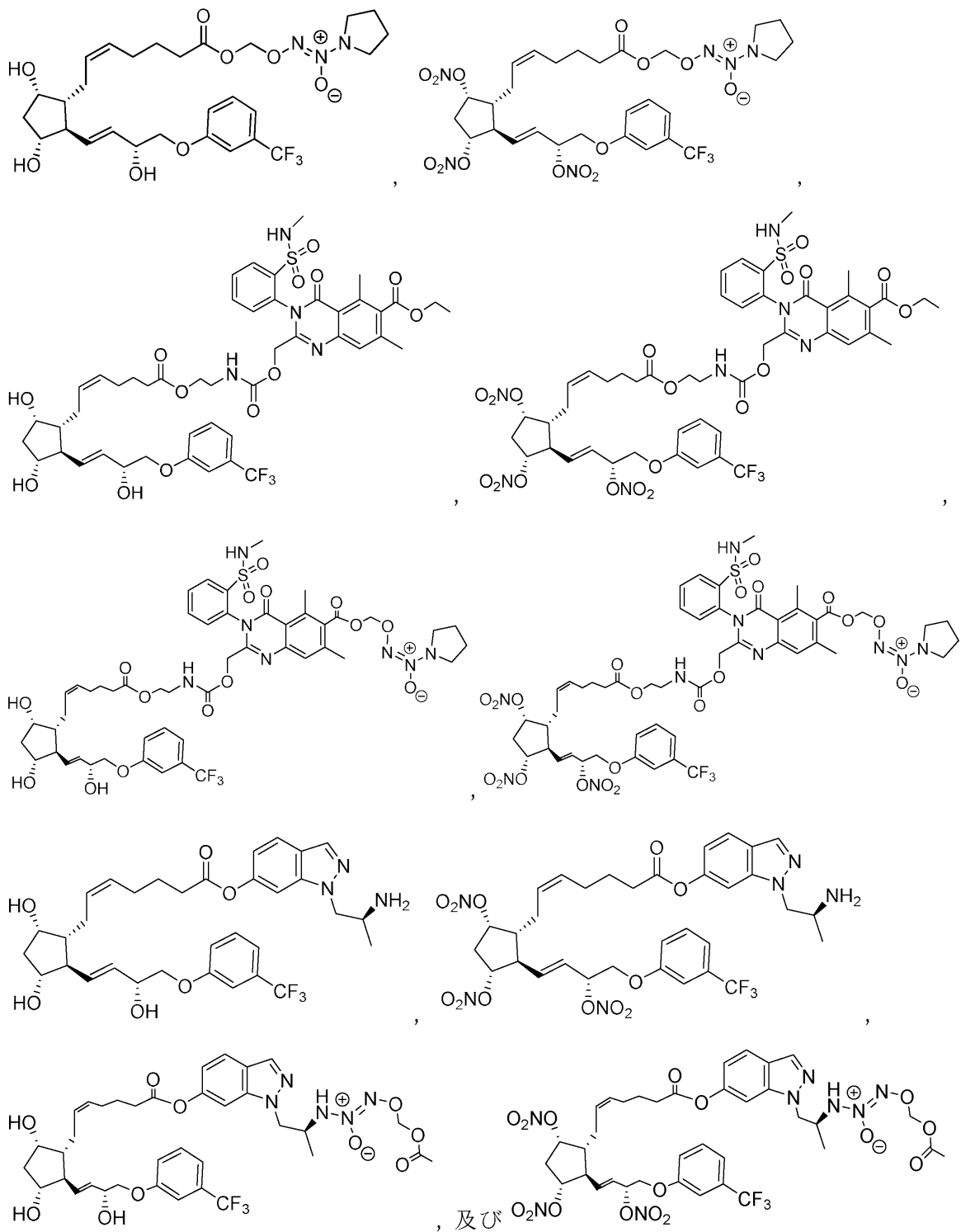
【請求項 5】

前記化合物が、(Z) - 2 - ((((Z) - 7 - ((1R, 2R, 3R, 5S) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 2 - ((R, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (3 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)ブタ - 1 - エン - 1 - イル)シクロペンチル)ヘプタ - 5 - エノイル)オキシ)メトキシ) - 1 - (ピロリジン - 1 - イル)ジアゼン 1 - オキシドである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

緑内障を処置するためのまたは眼圧を制御するための医薬の製造における、

【化 2】



からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 7】

前記医薬が、0.01 重量 / 体積パーセント ~ 5 重量 / 体積パーセントの前記化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項6に記載の使用。

【請求項 8】

前記医薬が、β 遮断薬、プロスタグランジン類縁体、炭酸脱水酵素阻害薬、α₂ 作動薬、縮瞳薬、r h o キナーゼ阻害薬、セロトニン作動薬、および神経保護薬からなる群から選択される少なくとも 1 つの緑内障治療剤をさらに含む、請求項6または7に記載の使用。

【化 3】



【請求項 10】

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2014年10月14日に出願された米国仮特許出願第62/064,193号の優先権の利益を主張し、その内容は、参照によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、プロスタグランジン複合体および誘導体、ならびに緑内障および眼圧亢進を治療するためのそれらの使用を対象とする。本発明は、特に、トラボプロスト複合体および誘導体、ならびに正常眼圧または眼圧亢進（IOP）を低下および/または調節するため、および緑内障を治療するためのそれらの使用を対象とする。

10

【背景技術】

【0003】

緑内障と呼ばれる疾患状態は、視神経の不可逆的な損傷に起因する視覚機能の永久的な喪失によって特徴付けられる。いくつかの形態的または機能的に異なる緑内障の種類が、典型的には上昇したIOPによって特徴付けられ、疾患の病理学的な経過と因果関係があると考えられる。高眼圧症は、眼圧が上昇した状態であるが、明らかな視覚機能の喪失は生じておらず、そのような患者は、緑内障が関係する視力喪失をやがて発症するリスクが高いと考えられている。緑内障で視野を喪失した一部の患者は相対的に低い眼圧を有している。これらの正常眼圧または低眼圧の緑内障の患者は、IOPを低下および調節する薬剤から恩恵を受けることもできる。緑内障または高眼圧症を早期に発見して、眼圧亢進を効果的に低下させる薬物で早期に治療すると、視覚機能の喪失またはその進行、悪化を、通常、回復させることができる。

20

【0004】

眼圧の低下に有効であることが判明している薬物療法としては、房水の産生を減少させる薬剤と、排出能力、ぶどう膜強膜路および/または通常の排出を増加させる薬剤の両方が挙げられる。そのような治療法は、通常、局所（眼への直接投与）または経口の2つの可能な経路の一方によって投与される。しかしながら、薬学的な抗眼圧上昇アプローチは、さまざまな望ましくない副作用を示している。例えば、ピロカルピンなどの縮瞳薬は、視覚のぼやけ、頭痛、および他の視覚的な負の副作用を引き起こし得る。全身的に投与される炭酸脱水酵素阻害薬はまた、悪心、胃腸障害、疲労および代謝性アシドーシスを引き起こし得る。特定のプロスタグランジンは、充血、眼のかゆみ、ならびに睫毛および眼窩周囲の皮膚の黒ずみを引き起こす。さらに、特定のβ遮断薬は、肺組織のβ₂受容体に対するそれらの作用に起因して、次第に、関連する重大な肺の副作用が生じるようになる。交感神経作動薬は、頻脈、不整脈および高血圧を引き起こす。そのような負の副作用の結果、患者の服薬率が低下し、または治療が止まってしまうことがあるので、正常な視覚は悪化し続ける。さらに、特定の既存の緑内障療法で治療しても、全く応答しない者も存在する。したがって、IOPを低下および調節する他の治療剤に対する医学的な必要性は満たされていない。

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

40

【0005】

本発明は、本明細書に記載のプロスタグランジン複合体および誘導体、ならびに緑内障および/または低眼圧を治療するためのそれらの使用を対象とする。以下に記載する式（I）の主題化合物は、ヒトを含む温血動物の、正常眼圧緑内障、高眼圧症および/または緑内障に関連するIOPを低下および/または調節するために使用することができる。特定の実施形態において、正常眼圧緑内障または高眼圧症を治療するために使用する場合、この化合物は、眼への局所送達に適した薬学的に許容可能な組成物に製剤化してもよい。

【0006】

本発明の別の実施形態は、以下に開示する式（I）の化合物の有効量を含む、緑内障の治療および眼圧の調節に有用な眼科用医薬組成物を意図する。

50

【 0 0 0 7 】

本発明の別の実施形態は、ヒトまたは他の哺乳動物の患眼に、緑内障の治療および眼圧の調節に有用な治療有効量の眼科用医薬組成物を適用することを含む、眼圧を低下させる方法であって、組成物が、以下に開示する式 (I) の化合物の有効量を含む、方法を含む。

【 0 0 0 8 】

前記した簡単な概要は、本発明の特定の実施形態の特徴および技術的利点を広く記述するものである。さらなる特徴および技術的利点を、以下の発明の詳細な説明に記載する。本発明の特性と考えられる新規な特徴は、任意の添付の図面または表に関連して検討するときに、発明の詳細な説明からさらによく理解されるだろう。しかしながら、本明細書に示す図面または表は、本発明を説明するのを助けるか、または本発明の理解を高める助けとなることを意図しており、本発明の範囲を定義することを意図するものではない。

10

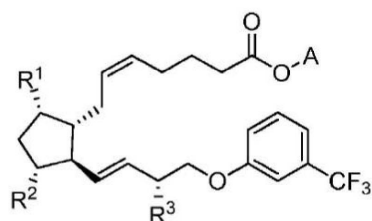
【 0 0 0 9 】

本発明の実施形態に開示され、利用される化合物は、以下の式：

【 0 0 1 0 】

【 化 1 】

式(I)



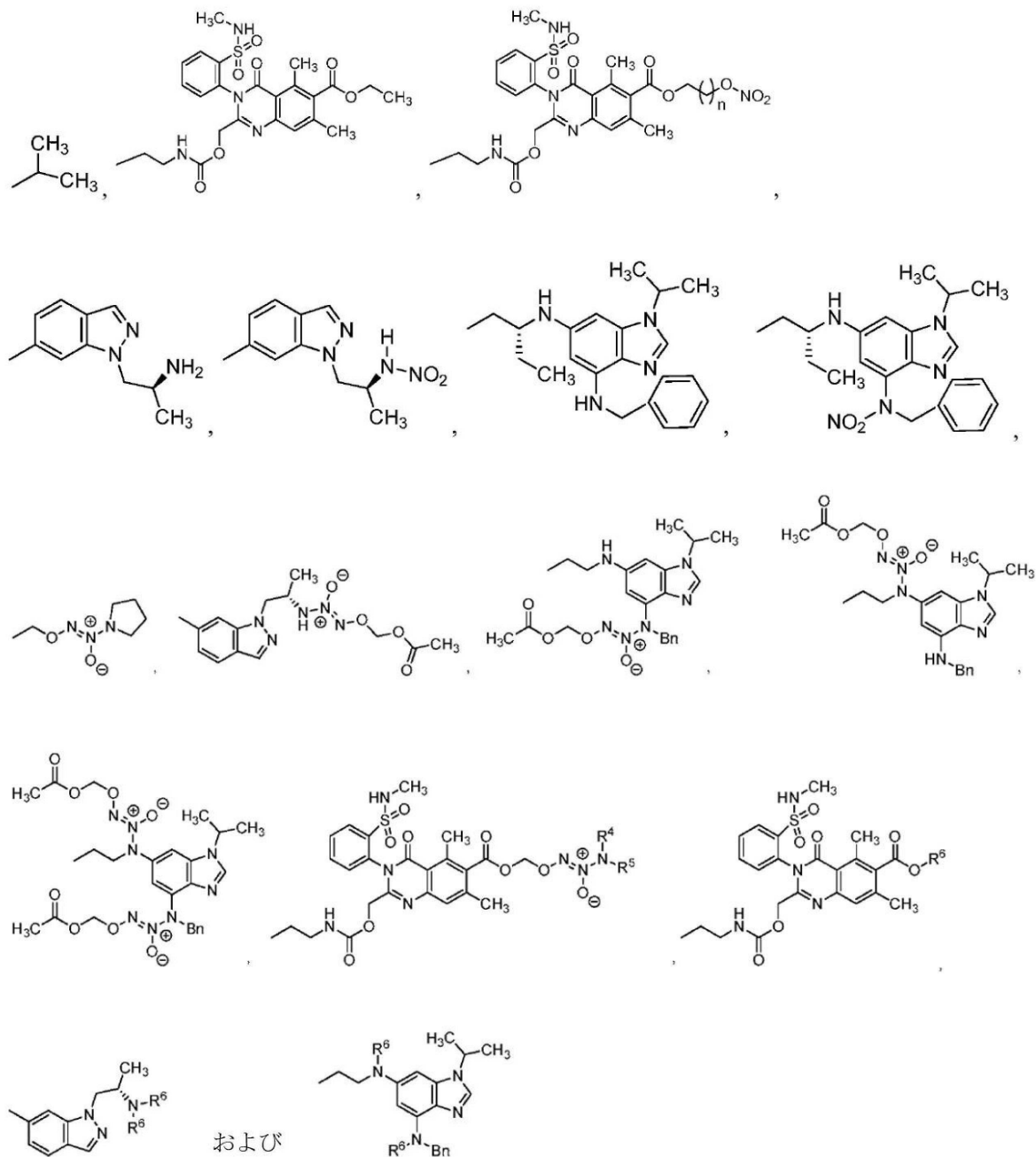
20

[式中、

A は、

【 0 0 1 1 】

【化 2】



から選択され、

n は 1 ~ 6 であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 は、独立して、OH または $O-NO_2$ であり、

R^4 、 R^5 は、独立して、H、アルキルもしくはヘテロアルキルであるか、または R^4 および R^5 は、結合して環状アルキルもしくは環状ヘテロアルキルを形成することができ、

R^6 は、独立して、H、 NO_2 、有機硝酸エステル (organic nitrate)、有機亜硝酸エステル (organic nitrite)、金属 - NO 錯体、ニトロプルシドナトリウム (SNP)、ジニトロシル鉄チオール錯体 (DNICs)、N - ニトロソアミン、N - ヒドロキシ - N - ニトロソアミン、N - ニトロソイミン、ニトロソイミン、C - ニトロソ、ジアゼチンジオキsid、フロキサン、ベンゾフロキサン、オキサトリアゾール - 5 - イミン、シドノンイミン、オキシム、ヒドロキシルアミン、N - ヒドロキシグアニジン、またはヒドロキシウレアである] を有する。

【 0 0 1 2 】

40

50

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、20個までの炭素原子を有する、完全に飽和した、1つもしくは複数の分枝を含む分枝状、または非分枝状の炭化水素部分を示す。別段の定めがない限り、アルキルは、1～16個の炭素原子、1～10個の炭素原子、1～7個の炭素原子、または1～4個の炭素原子を有する炭化水素部分を示す。アルキルの代表的な例としては、限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシルなどが挙げられる。

【0013】

10

「アリール」は、本明細書で使用される場合、6～20個の炭素原子、6～15個の炭素原子、または6～10個の炭素原子を有する、芳香族炭素環の環系を表す。これは、単環、二環または三環であってもよく、定義されるように、任意選択で置換されていてもよい。6～15個の炭素のアリール基の例としては、限定されないが、フェニル、フェニレン、ベンゼントリイル、インダニル、ナフチル、ナフチレン、ナフタレントリイルおよびアントラセニルが挙げられる。

【0014】

本明細書で使用される場合「ヘテロアルキル」という用語は、好ましくは2～14個の炭素原子、より好ましくは2～10個の炭素原子、2～7個の炭素原子、または1～4個の炭素原子を鎖中に有し、その1個または複数個が、S、O、PおよびNから選択されるヘテロ原子によって置き換えられている、直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を示す。ヘテロアルキルの例としては、アルキルエーテル、2級および3級アルキルアミン、アミド、アルキルスルフィドなどが挙げられる。この基は、末端基または架橋基であってもよい。

20

【0015】

本明細書で使用される場合、「環状アルキル」という用語は、3～12個の炭素原子の、飽和または部分的に不飽和の、単環、二環または三環の炭化水素基を示す。別段の定めがない限り、環状アルキルは、3～10個の環炭素原子、または3～7個の環炭素原子を有する、環状の炭化水素基を示す。

【0016】

30

本明細書で使用される場合、「環状ヘテロアルキル」という用語は、N、OおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含み、NおよびSは、任意選択で酸化されて、さまざまな酸化状態をとってもよい、3～7員の単環、または7～10員の飽和もしくは部分的に飽和した環または環系を示す。環状ヘテロアルキル基は、ヘテロ原子または炭素原子で結合することができ、縮合環または架橋環を含み得る。

【0017】

「有機硝酸エステル」という用語は、任意の通常の炭素含有硝酸エステルを意味する。この用語は、硝酸のポリオールエステルを示す。有機硝酸エステルは、一般的な構造式 RONO_2 （式中、Rはアリールまたはアルキル基である）を有する。三硝酸グリセリン（またはニトログリセリン）および一硝酸イソソルビドが、非限定的な例として、本群の有機硝酸エステルとして挙げられる。

40

【0018】

「有機亜硝酸エステル」または「亜硝酸エステル」という用語は、任意の通常の炭素含有亜硝酸エステルを意味する。有機亜硝酸エステルは、亜硝酸のエステルであり、ニトロソオキシ官能基を含む。有機亜硝酸エステルは、一般的な構造式 RONO （式中、Rはアリールまたはアルキル基である）を有する。

【0019】

式(I)の化合物は1または複数のキラル中心を含み得ることが認識される。本発明は、すべてのエナンチオマー、ジアステレオマーおよびそれらの混合物を意図する。さらに、本発明の特定の実施形態は、式(I)の化合物の薬学的に許容可能な塩を含む。

50

【 0 0 2 0 】

合成

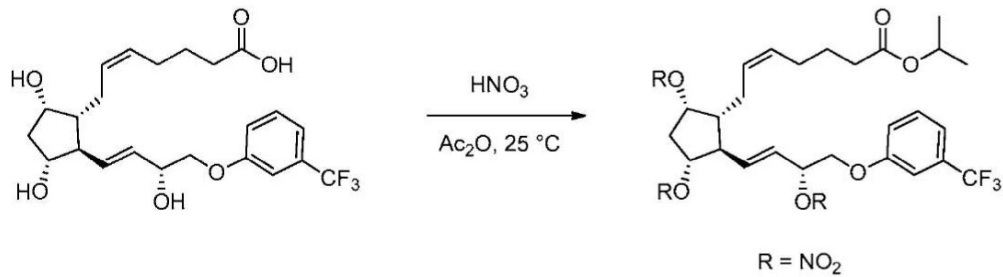
式 (I) の化合物は、当業者に利用可能な情報と共に、以下に示す一般的かつ具体的な例を使用して合成することができる。本明細書に示す刊行物は、それらの全体が、参照によって組み込まれる。

【 0 0 2 1 】

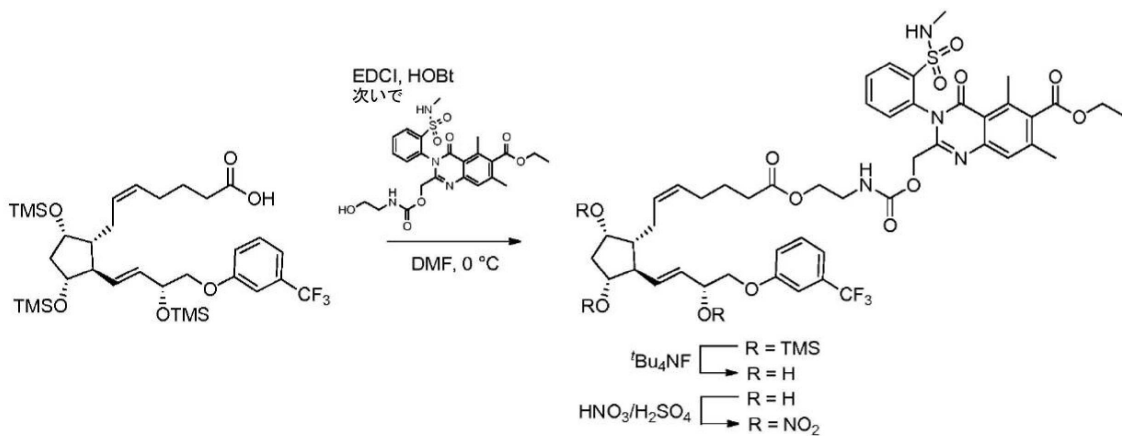
スキーム 1 . プロスタグランジン複合体および誘導体の O - ニトロシル化の合成例

【 0 0 2 2 】

【 化 3 】



10



20

【 0 0 2 3 】

O - ニトロシル化の引例：

Baker, J.W.; et al. Chem. Ind. 1954, 465

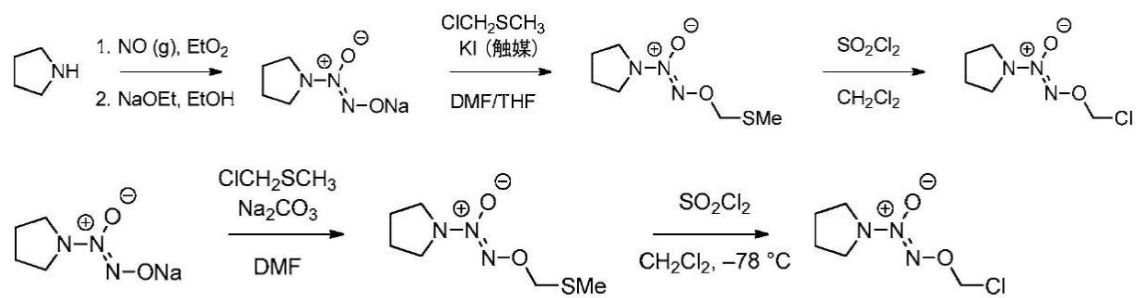
【 0 0 2 4 】

スキーム 2 . ジアゼニウムジオレートであるプロスタグランジン複合体および誘導体の合成例

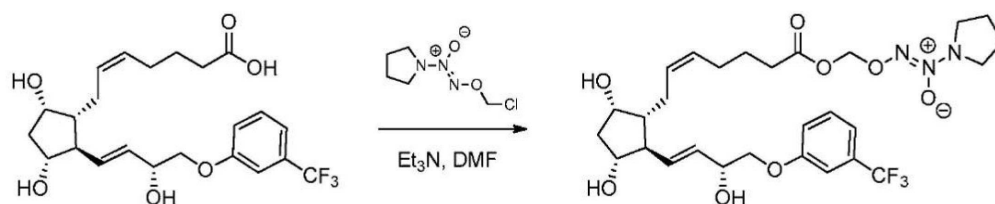
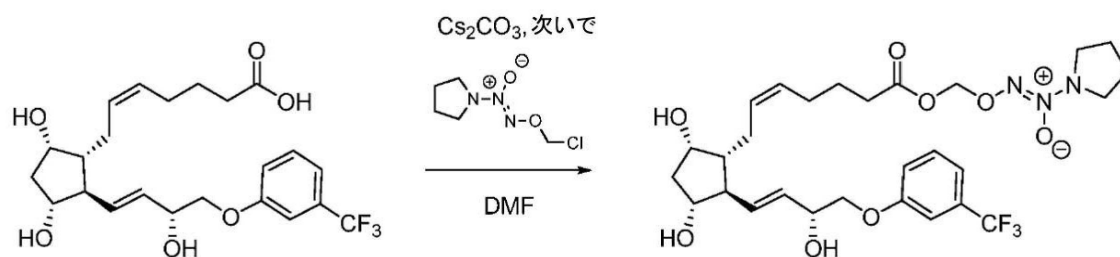
【 0 0 2 5 】

30

【化 4 - 1】



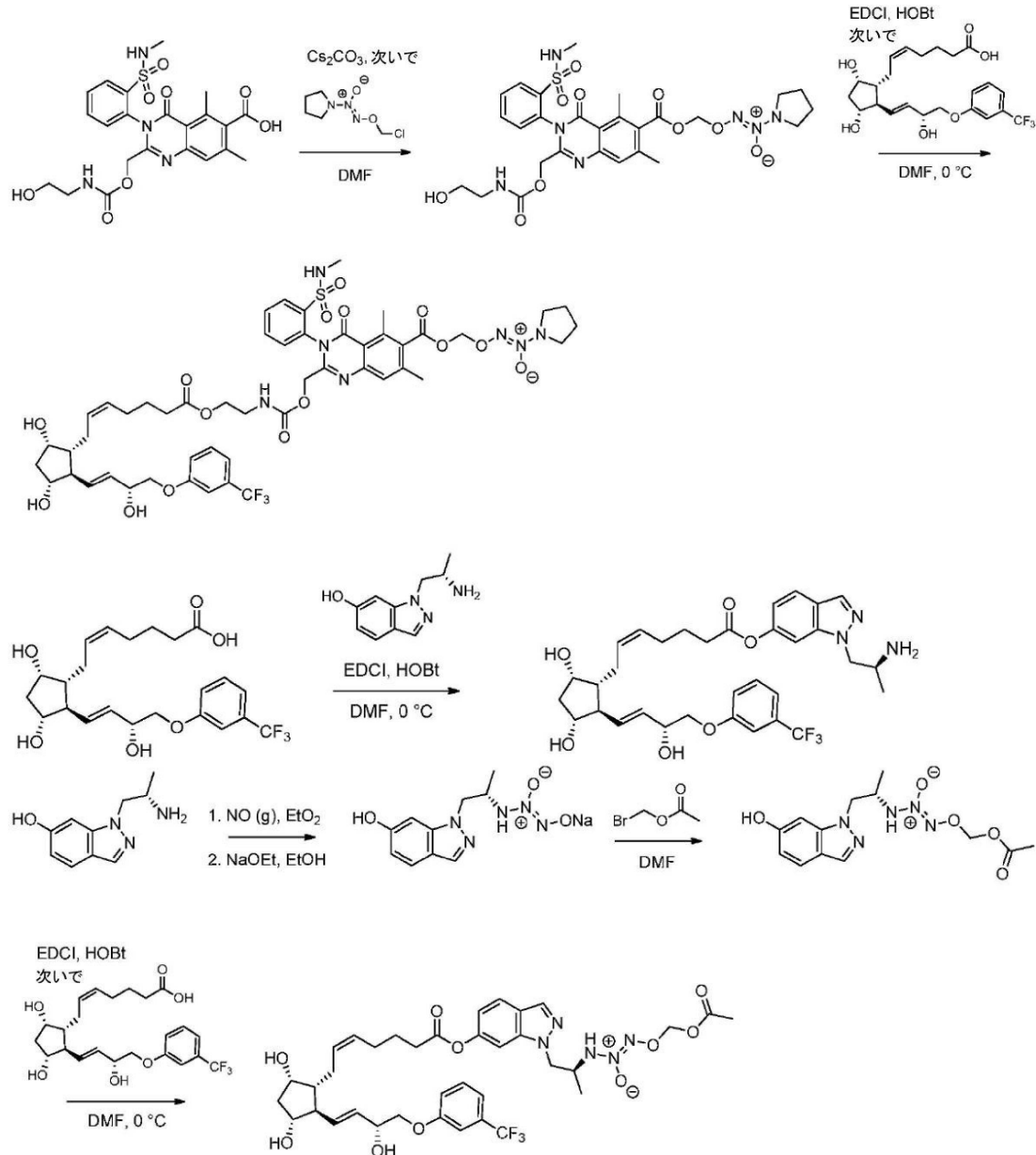
10



20

【 0 0 2 6 】

【化 4 - 2】



10

20

30

【 0 0 2 7】

ジアゼニウムジオレートの引例：

1. Drago, R. S.; et al. J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 96-98
2. Drago, R. S.; et al. J. Am. Chem. Soc. 1961, 83, 1819-1822
3. Margos, C. M.; et al. J. Med. Chem. 1991, 34, 3242-3247
4. Saavedra, J. E.; et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 261-269
5. Konter, J; et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 16, 8294-8300
6. Saavedra, J. E.; et al. J. Org. Chem. 1992, 57, 6134-6138

40

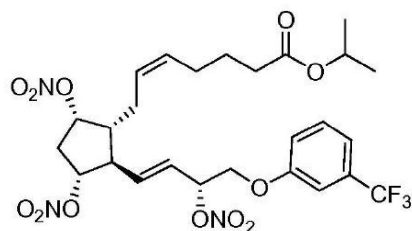
【 0 0 2 8】

以下の実施例により、選択した式（Ⅰ）の化合物の合成を説明し、他の式（Ⅰ）の化合物の合成に適合させることができる方法を提供する。

【実施例 1】

【 0 0 2 9】

【化 5】



【 0 0 3 0 】

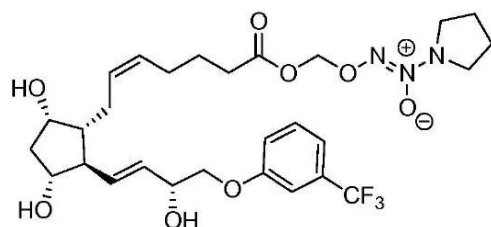
イソプロピル (Z) - 7 - ((1 R , 2 R , 3 R , 5 S) - 3 , 5 - ビス (ニトロオキシ) - 2 - ((R , E) - 3 - (ニトロオキシ) - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) シクロペンチル) ヘプタ - 5 - エノエート :

トラボプロスト (9 2 8 m g 、 1 . 8 5 m m o l) を D C M (1 2 m L) に溶解し、氷浴中で 0 に冷却した。無水酢酸 (2 . 3 m L 、 硝酸に対して 5 V) を 0 に冷却し、白色の発煙硝酸 (6 9 9 m g 、 4 7 2 μ L 、 6 . 0 当量、純度 > 9 9 %) を無水酢酸に慎重に添加し、5 分間混合した。硝酸 / 無水酢酸溶液をトラボプロストの D C M 溶液に 4 分かけて滴下添加した。反応混合物を 1 0 分間攪拌し、D C M (5 0 m L) で希釈し、炭酸水素ナトリウム溶液 (水 1 2 m L 、 飽和炭酸水素ナトリウム溶液 1 2 m L) でクエンチした。相を分離し、次に有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびブライン (2 5 m L) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。粗製物をシリカのクロマトグラフにかけ、表題化合物を無色油状物として得た (1 . 0 3 g 、 8 8 %) 。¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) δ ppm 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 - 7.06 (m, 1H), 5.96 - 5.90 (m, 1H), 5.79 - 5.73 (m 2H), 5.48 - 5.42 (m, 1H), 5.34 - 5.26 (m, 2H), 5.16 (ddd, J = 8.7, 7.0, 3.5 Hz, 1H), 5.03 - 4.93 (m, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 2H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 2.17 - 1.93 (m, 5H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.21 (dd, J = 6.3, 2.8 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, C D C l ₃) δ 173.1, 158.1, 135.7, 132.5 (q, ²J_{CF} = 32 Hz) 132.1, 130.4, 126.3, 126.1, 124.2 (q, ¹J_{CF} = 271 Hz), 118.6 (q, ³J_{CF} = 4.0 Hz), 118.2, 111.5 (q, ³J_{CF} = 4.0 Hz), 85.5, 82.5, 80.5, 67.7, 67.5, 50.8, 47.6, 37.3, 34.0, 26.6, 24.8, 24.6, 22.0; ¹⁹F NMR (376 MHz, C D C l ₃) δ -62.73; IR (KBr) ν 2981, 1720, 1638, 1450, 1330, 1275, 1127, 855; M S (E S +) m / z 636.20 (M + H) ⁺、653.29 (M + N H ₄) ⁺、658.26 (M + N a) ⁺、573.35 (M - N O ₃)

【実施例 2】

【 0 0 3 1 】

【化 6】



【 0 0 3 2 】

ピロリジン N O N O エート :

グラスライニングの 2 L 圧力容器に入れたピロリジン (5 5 m L 、 4 6 . 8 g 、 6 5 7 m m o l) に、2 5 w t % のナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (1 7 2 m L 、 7 5 6 m m o l 、 1 . 1 5 当量) 、続いて、M e C N (1 6 5 m L 、 3 V) および M T B E (1 6 5 m L 、 3 V) を添加した。ヘッドスペースを窒素でパージし、窒素を用いて溶液を脱気した。次いで、ヘッドスペースを N O ガスでパージし、次いで 3 バールに加圧した。反応混合物を攪拌した。素早いガスの吸収が発熱 (2 8) とともに観察された。圧力を

3 パールに維持し、4 時間後、さらなる吸収は観察されなくなった。容器を開放し、窒素でパージした。得られた白色の沈殿物をろ過し、MTBE (20 mL) で洗浄して、所望の生成物 7.2 g (72%) を白色固体として得た。

【0033】

(Z) - 2 - ((メチルチオ)メトキシ) - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ジアゼン 1 - オキシド:

窒素雰囲気下、乾燥した 500 mL の RBF に、無水炭酸ナトリウム (7.42 g、70.0 mmol、0.7 当量)、無水 DMF (200 mL、1.3 V) およびクロロメチルメチルスルフィド (10.0 mL、120.0 mmol、1.2 当量) を添加した。反応混合物を周囲温度で 5 分間撹拌した。反応を NONO エート (15.3 g、100.0 mmol) で処理すると、黄色からピンクに色の変化が生じた。反応混合物を 25 °C で 16 時間撹拌し、EtOAc (50 mL) で希釈し、セライトでろ過した。ろ液を水 (100 mL) で希釈し、MTBE (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を 10% ブライン (3 × 200 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗製物を自動フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を淡黄色油状物として得た (3.97 g、21%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.18 (s, 2H), 3.55 - 3.51 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.93 - 1.90 (m, 4H).

【0034】

(Z) - 2 - (クロロメトキシ) - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ジアゼン 1 - オキシド:

サーモプローブ、窒素導入口および滴下漏斗を取り付けた 250 mL の三口フラスコに、(Z) - 2 - ((メチルチオ)メトキシ) - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ジアゼン 1 - オキシド (3.97 g、20.7 mmol) を添加した。反応容器に DCM (100 mL) を加え、反応混合物を -78 °C に冷却し、続いて、1 M の塩化スルフリルの DCM 溶液 (3.35 g、2 mL、24.8 mmol、1.2 当量、25 mL の DCM 中) を滴下添加した。添加終了後、反応混合物を周囲温度まで昇温し、3 時間撹拌した。反応混合物を、次に水 (50 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄した。有機物を MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、褐色油状物を得た (3.61 g、90%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.83 (s, 2H), 3.64 - 3.62 (m, 4H), 1.99 - 1.96 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 79.6, 50.6, 23.1; MS (ES+) 180.1 (M+H)⁺

【0035】

(Z) - 2 - (((Z) - 7 - ((1R, 2R, 3R, 5S) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 2 - ((R, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) シクロペンチル) ヘプタ - 5 - エノイル) オキシ) メトキシ) - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ジアゼン 1 - オキシド:

MeCN (22 mL) 中のトラボプロスト酸 (3.4 g、7.41 mmol) を、次に、トリメチルアミンおよび (Z) - 2 - (クロロメトキシ) - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ジアゼン 1 - オキシド (1.6 g、8.9 mmol、1.2 当量) の MeCN (8 mL) 溶液で処理した。得られた溶液を 25 °C で 16 時間撹拌した。溶媒を減圧下除去した。得られた残渣を水 (35 mL) に投入し、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機物を、ブライン (25 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を淡黄色油状物として得た (1.42 g、40%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 - 7.08 (m, 1H), 5.77 - 5.64 (m, 4H), 5.46 - 5.27 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.18 - 4.17 (m, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 3H), 3.58 - 3.55 (m, 4H), 2.69 - 2.68 (m, 1H, 交換可能なヒドロキシル基), 2.62 - 2.60 (m, 1H, 交換可能なヒドロキシル基), 2.41 - 2.04 (m, 9H), 1.98 - 1.91 (m, 4H), 1.79 - 1.76 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.58 - 1.51 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.5, 158.7, 135.3, 131.9 (q, ²J_{CF} = 32.4 Hz), 130.1, 129.5, 129.5,

129.3, 123.9 (q , $^1J_{CF} = 272.3$ Hz), 118.1, 117.8 (q , $^3J_{CF} = 3.8$ Hz), 111.5 (q , $^3J_{CF} = 3.9$ Hz), 87.3, 78.0, 73.0, 72.1, 70.8, 56.0, 50.7, 50.4, 42.9, 33.3, 26.4, 25.7, 24.4, 23.0; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -62.67; MS (ESI-) m/z 646 ($M + 45$)⁺ [M + ホルメート]

【0036】

送達の方法

式(I)の化合物は、送達のためにさまざまな種類の眼科用製剤に組み込むことができる。式(I)の化合物は、当業者に周知の手法を使用して、眼に直接的に（例えば、局所用の点眼剤または軟膏；結膜嚢に埋入、または強膜の隣接部もしくは眼内に埋入された薬剤送達スポンジなどの徐放性デバイス；眼周囲、結膜、テノン嚢下、前房内、硝子体内、または小管内への注射）、または全身的に（例えば、経口、静脈内、皮下、または筋肉内注射；非経口的、経皮的または経鼻的送達）、送達してもよい。さらに、本発明の薬剤を眼内挿入物またはインプラント装置内に処方してもよいことを意図する。

【0037】

式(I)の化合物は、好ましくは、眼への送達のために局所用の眼科用製剤に組み込まれる。化合物は、眼科的に許容可能な、保存剤、界面活性剤、増粘剤、浸透増強剤、緩衝剤、塩化ナトリウム、および水と混合して、水性で無菌の眼科用懸濁液または溶液を形成してもよい。眼科用溶液製剤は、生理学的に許容可能な等張性水性緩衝剤に化合物を溶解することによって調製してもよい。さらに、眼科用溶液は、化合物の溶解を助けるために、眼科的に許容可能な界面活性剤を含有してもよい。さらにまた、眼科用溶液は、粘度を増すための薬剤、例えば、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどを含有して、結膜嚢内での製剤の保持を改善してもよい。限定されないが、ジェランガムおよびキサンタンガムを含む、ゲル化剤を使用することもできる。無菌の眼科用軟膏製剤を調製するためには、有効成分を、適切なビヒクル、例えば、鉱油、液状ラノリン、または白色ワセリン中で保存剤と組み合わせる。無菌の眼科用ゲル製剤は、類似の眼科用調製物について公開されている処方に従って、例えば、カーボポール-974などを組み合わせて調製された親水性基剤中に化合物を懸濁させることによって調製してもよく、保存剤および等張化剤を組み込むことができる。

【0038】

式(I)の化合物は、好ましくは、pHが約4～8の局所用の眼科用懸濁液または溶液として、製剤化される。化合物は、IOPが上昇した患者のIOPを下げるため、および/または緑内障患者におけるIOPの正常レベルを維持するために十分な量で組成物に含有される。そのような量は、本明細書において、「IOPを調節するための有効量」、または単に「有効量」という。化合物は、通常、0.0001～5重量/体積パーセント(w/v%)の量で、好ましくは0.001～2w/v%の量で、最も好ましくは0.01～1.0w/v%の量でこれらの製剤中に含有されるだろう。したがって、局所的に提供するために、熟練した臨床医の裁量に従って、これらの製剤の1～2滴が、1日あたり1～4回、眼の表面に送達されるだろう。

【0039】

式(I)の化合物は、他の緑内障治療剤、例えば、限定されないが、 β 遮断薬、プロスタグランジン類縁体、炭酸脱水酵素阻害薬、 α 2作動薬、r h oキナーゼ阻害薬、縮瞳薬、および神経保護薬と組み合わせて使用することもできる。

【0040】

本発明の特定の実施形態を説明するために以下の実施例を示すが、特許請求の範囲の任意の限定を意味するものとして解釈すべきではない。実施例1～4における「式(I)の化合物」という語句は、代表的な実施例に記載された配合が、任意の式(I)の化合物に対して適切であると考えられることを意味する。

【0041】

組成物実施例1

【 0 0 4 2 】

【表 1】

成分	濃度(w/v%)
式(I)の化合物	0.001 - 2%
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.5%
リン酸水素ナトリウム(無水)	0.2%
塩化ナトリウム	0.5%
EDTA2 ナトリウム(エデト酸 2 ナトリウム)	0.01%
ポリソルベート 80	0.05%
塩化ベンザルコニウム	0.01%
水酸化ナトリウム/塩酸	PH を 7.3～7.4 に調整するため
精製水	適量～100%

10

【 0 0 4 3 】

組成物実施例 2

【 0 0 4 4 】

【表 2】

成分	濃度(w/v%)
式(I)の化合物	0.001 - 2%
メチルセルロース	4.0%
リン酸水素ナトリウム(無水)	0.2%
塩化ナトリウム	0.5%
EDTA2 ナトリウム(エデト酸 2 ナトリウム)	0.01%
ポリソルベート 80	0.05%
塩化ベンザルコニウム	0.01%
水酸化ナトリウム/塩酸	PH を 7.3～7.4 に調整するため
精製水	適量～100%

20

30

【 0 0 4 5 】

組成物実施例 3

【 0 0 4 6 】

【表 3】

成分	濃度(w/v%)
式(I)の化合物	0.001 - 2%
グアーガム	0.4 - 6.0%
リン酸水素ナトリウム(無水)	0.2%
塩化ナトリウム	0.5%
EDTA2 ナトリウム(エデト酸 2 ナトリウム)	0.01%
ポリソルベート 80	0.05%
塩化ベンザルコニウム	0.01%
水酸化ナトリウム/塩酸	PH を 7.3～7.4 に調整するため
精製水	適量～100%

40

【 0 0 4 7 】

50

組成物実施例 4

【 0 0 4 8 】

【表 4】

成分	濃度(w/v%)
式(I)の化合物	0.001 - 2%
白色ワセリンおよび鉱油およびラノリン	軟膏の濃度
リン酸水素ナトリウム(無水)	0.2%
塩化ナトリウム	0.5%
EDTA2 ナトリウム(エデト酸 2 ナトリウム)	0.01%
ポリソルベート 80	0.05%
塩化ベンザルコニウム	0.01%
水酸化ナトリウム/塩酸	PH を 7.3~7.4 に調整するため

10

【 0 0 4 9 】

本発明およびその実施形態を詳細に説明してきた。しかしながら、本発明の範囲を、本明細書に記載した、任意の、プロセス、製造、組成物の内容、化合物、手段、方法および/またはステップの、特定の実施形態に限定することは意図していない。本発明の精神および/または重要な特性から逸脱することなく、開示された材料に対して、さまざまな改変、置換および変形を行うことができる。したがって、当業者であれば、本明細書に記載の実施形態と実質的に同様の機能を果たすかまたは実質的に同様の結果を達成するその後の改変、置換および/または変形を、そのような関連の本発明の実施形態に従って利用し得ることを、本開示から容易に理解するだろう。したがって、以下の特許請求の範囲は、それらの範囲内に、本明細書に開示したプロセス、製造、組成物の内容、化合物、手段、方法および/またはステップに対する改変、置換、および変形を包含することを意図する。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02

(72)発明者 シャリフ, ナジャム
 アメリカ合衆国 テキサス州 7 6 0 1 6 , アーリントン, クールター コート 3 9 0 8

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 国際公開第2 0 1 3 / 1 6 3 2 1 9 (W O , A 1)
 米国特許出願公開第2 0 0 7 / 0 1 1 2 0 6 7 (U S , A 1)
 特表2 0 0 7 - 5 1 8 7 1 6 (J P , A)
 特表2 0 0 9 - 5 0 1 1 5 0 (J P , A)
 特表2 0 0 9 - 5 1 5 8 2 4 (J P , A)
 EDWARD O MACKAY; MARSHA MCLAUGHLIN; CARYN E PLUMMER; ET AL , DOSE RESPONSE FOR TRAVOPRO
 ST IN THE GLAUCOMATOUS BEAGLE , VETERINARY OPHTHALMOLOGY , 2 0 1 2 年 3 月 3 日 , VOL:1
 5 , PAGE(S):31 - 35 , U R L , <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-5224.2011.00934.x>

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
 A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4
 A 6 1 K 4 5 / 0 0 - 4 5 / 0 8
 A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
 C 0 7 D 2 3 1 / 5 6
 C 0 7 D 2 3 5 / 0 6
 C 0 7 D 2 3 9 / 8 8
 C 0 7 D 2 9 5 / 2 8
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)