

【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25年12月26日(2013.12.26)

【公表番号】特表2013-540776(P2013-540776A)

【公表日】平成25年11月7日(2013.11.7)

【年通号数】公開・登録公報2013-061

【出願番号】特願2013-533942(P2013-533942)

【国際特許分類】

C 07 K 7/64 (2006.01)

A 61 K 38/00 (2006.01)

A 61 P 27/02 (2006.01)

A 61 P 37/08 (2006.01)

A 61 P 37/06 (2006.01)

A 61 P 27/04 (2006.01)

【F I】

C 07 K 7/64 Z N A

A 61 K 37/02

A 61 P 27/02

A 61 P 37/08

A 61 P 37/06

A 61 P 27/04

【手続補正書】

【提出日】平成25年11月8日(2013.11.8)

【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

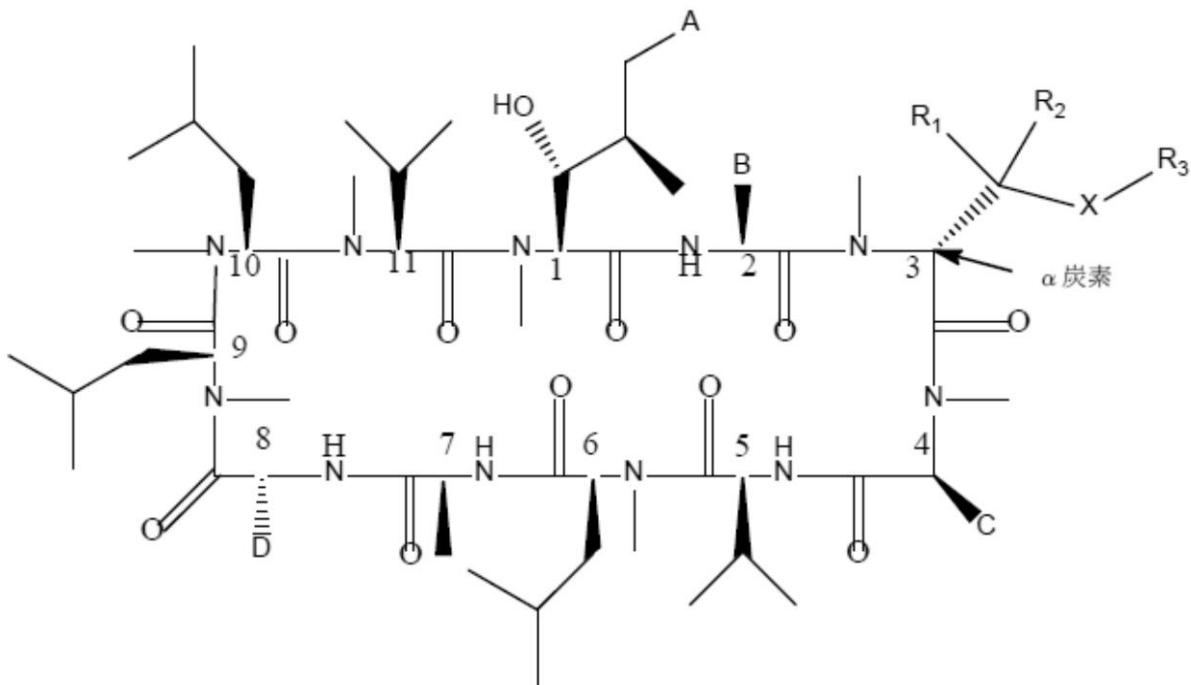
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物または薬学的に許容可能なその塩：

## 【化1】



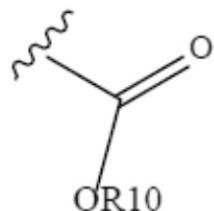
(I)

[式中、

Aは、 $\text{CH}=\text{CH}_2\text{R}$ 、 $\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{R}$ 又は $\text{CH}_2=\text{CH}_2\text{R}$ であり、  
ここで、

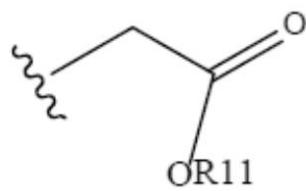
Rは、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $\text{CH}_2\text{SCH}_n$ （式中、nは1、2、3、4、5又  
は6である）、 $\text{CH}_2$ カルボキシル、カルボキシル、

## 【化2】

(式中、R10は $\text{C}_1\text{C}_6$ アルキルである)、

又は、

## 【化3】

(式中、R11= $\text{C}_1\text{C}_6$ アルキルである)である；

Bは、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、1-ヒドロキシエチル、イソプロピル又はn-プロピルであり；

Cは、イソブチル、2-ヒドロキシイソブチル又は1-メチルプロピルであり；

Dは、 $\text{CH}_3$ 又は $\text{CH}_2\text{OH}$ であり；

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、同一若しくは異なるものであり、これらは、水素若しくは $\text{C}_1\text{C}_4$ アルキルをそれぞれ表すか、又は、合わせて $\text{C}_3\text{C}_7$ シクロアルキルを表す；

Xは、硫黄、又は、S(O)<sub>n</sub>（式中、nは1若しくは2である）であり；R<sub>3</sub>は、水素、直鎖又は分枝のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、直鎖又は分枝のC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、直鎖又は分枝のC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、窒素、酸素及び硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有するC<sub>4</sub>～C<sub>7</sub>ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、

- (CH<sub>R'</sub>)<sub>m</sub> NH CNH<sub>2</sub>NH、  
- (CH<sub>R'</sub>)<sub>m</sub> COOH、  
- (CH<sub>R'</sub>)<sub>m</sub> NHR''、  
- (CH<sub>R'</sub>)<sub>m</sub> NHCOR''

（式中、mは、1、2、3、4、5又は6であって、

それぞれのR'は、独立して、水素、直鎖若しくは分枝のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、直鎖若しくは分枝のC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、直鎖若しくは分枝のC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、窒素、酸素及び硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有するC<sub>4</sub>～C<sub>7</sub>ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は、不在であって、

R''は、- (CH<sub>R'</sub>)<sub>p</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- (CH<sub>R'</sub>)<sub>p</sub>NHCOCH<sub>3</sub>、- (CH<sub>R'</sub>)<sub>p</sub>NHCOOHであり、式中pは、0、1、2、3、4、5又は6である）であり、

ここで、R<sub>3</sub>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシル、シクロアルキル、または、飽和又は部分的に不飽和の、窒素、酸素及び硫黄から選択された1から3個のヘテロ原子を有する5から6員ヘテロシクリルの、同一又は異なる1つ以上の基によって置換されてもよく、このヘテロシクリルは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミジノ、グアニジン又はウレアの1つ以上の基によって、置換されていてもよい】。

## 【請求項2】

[ (S) 2 デエチルアミノエチルチオメチル Sar ]<sup>3</sup> シクロスボリンA、  
[ (S) 2 (4 ピリジル)エチルチオメチル Sar ]<sup>3</sup> シクロスボリンA、  
[ (S) メチルチオメチル Sar ]<sup>3</sup> シクロスボリンA、  
[ (S) ペンチルチオメチル Sar ]<sup>3</sup> シクロスボリンA、  
[ (S) 2 アミノエチルチオメチル Sar ]<sup>3</sup> シクロスボリンA、  
[ (S) { (R) 2 アミノ 2 カルボメトキシ エチル }チオメチル Sar ]<sup>3</sup> シクロスボリンA、  
[ (S) 2 ジメチルアミノエチルチオメチル Sar ]<sup>3</sup> シクロスボリンA、  
[ (S) (4 メチルピペリジニル)チオメチル Sar ]<sup>3</sup> シクロスボリンA、  
[ (S) 2 (モルホリノ)エチルチオメチル Sar ]<sup>3</sup> シクロスボリンA、  
[ (S) カルボメトキシメチルチオメチル Sar ]<sup>3</sup> シクロスボリンA、  
[ (S) カルボメトキシエチルチオメチル Sar ]<sup>3</sup> シクロスボリンA、  
[ (S) { (S) 2 アミノ 2 カルボメトキシ 1,1 ジメチル エチル }チオメチル Sar ]<sup>3</sup> シクロスボリンA、  
[ (S) { (R) 2 アミノ 2 カルボヒドロキシ エチル }チオメチル Sar ]<sup>3</sup> シクロスボリンA、  
[ (S) カルボヒドロキシメチルチオメチル Sar ]<sup>3</sup> シクロスボリンA、  
[ (S) { (S) 2 アミノ 2 カルボヒドロキシ 1,1 ジメチル エチル }チオメチル Sar ]<sup>3</sup> シクロスボリンA、  
[ (S) カルボヒドロキシエチルチオメチル Sar ]<sup>3</sup> シクロスボリンA、  
[ (S) 2 イソプロピルアミノエチルチオメチル Sar ]<sup>3</sup> シクロスボリンA、  
[ (S) 2 グアニジノエチルチオメチル Sar ]<sup>3</sup> シクロスボリンA、  
[ メチレン Sar ]<sup>3</sup> シクロスボリンA、  
[ ジヒドロ MeBmt ]<sup>1</sup> [ メチレン Sar ]<sup>3</sup> シクロスボリンA、  
[ メチレン Sar ]<sup>3</sup> シクロスボリンD、  
[ (S) 2 デエチルアミノエチルチオメチル Sar ]<sup>3</sup> シクロスボリンA、

[ジヒドロ Me Bmt]<sup>1</sup> [(S) 2 ジエチルアミノエチルチオメチル Sar]  
 ]<sup>3</sup> シクロスボリン A、  
 [(S) 2 ジエチルアミノエチルチオメチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン D、  
 [(S) 2 (4 ピリジル)エチルチオメチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン A、  
 [(S) メチルチオメチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン A、  
 [(S) ペンチルチオメチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン A、  
 [(S) 2 アミノエチルチオメチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン A、  
 [(S) {(R) 2 アミノ 2 カルボメトキシ エチル}チオメチル Sar]  
 ]<sup>3</sup> シクロスボリン A、  
 [(S) 2 ジメチルアミノエチルチオメチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン A、  
 [(S) 2 -(4 メチルピペリジニル)チオメチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン A  
 、  
 [(S) 2 (モルホリノ)エチルチオメチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン A、  
 [(S) カルボメトキシメチルチオメチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン A、  
 [(S) {(S) 2 アミノ 2 カルボメトキシ 1,1 ジメチル エチル  
 }チオメチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン A、  
 [(S) 2 (N イミダゾリル)エチルチオメチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン A  
 、  
 [(S) 2 (N ピラゾリル)エチルチオメチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン A、  
 [(S) 2 ジエチルアミノ 1,1 ジメチル エチルチオメチル Sar]<sup>3</sup> シ  
 クロスボリン A、  
 [(S) 2 モルホリノ 1,1 ジメチル エチルチオメチル Sar]<sup>3</sup> シクロ  
 スボリン A、  
 [(S) 3 ジエチルアミノプロピルチオメチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン A、  
 [(S) 3 (モルホリノ) プロピルチオメチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン A、  
 [(S) メルカブトメチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン A、  
 [(S) アリルチオメチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン A、  
 [(S) {(R) 2 アミノ 2 カルボヒドロキシ エチル}チオメチル Sa  
 r]<sup>3</sup> シクロスボリン A、  
 [(S) カルボヒドロキシメチルチオメチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン A、  
 [(S) {(S) 2 アミノ 2 カルボヒドロキシ 1,1 ジメチル エチル  
 }チオメチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン A、  
 [(S) カルボヒドロキシエチルチオメチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン A、  
 [(S) 2 イソプロピルアミノエチルチオメチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン A、  
 [(S) 2 グアニジノエチル 1 スルファニルメチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリ  
 ン A ヒドロクロリド、  
 [(S) 2 ジエチルアミノエチル 1 スルフィニルメチル Sar]<sup>3</sup> シクロス  
 ボリン A、  
 [ジヒドロ Me Bmt]<sup>1</sup> [(S) 2 ジエチルアミノエチル 1 スルフィニル  
 メチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン A、  
 [(S) 3 ジエチルアミノプロピル 1 スルフォニルメチル Sar]<sup>3</sup> シクロ  
 スボリン A、  
 [(S) 3 (モルホリノ)プロピル 1 スルフォニルメチル Sar]<sup>3</sup> シクロ  
 スボリン A、  
 [(S) (4 メチルピペリジニル) スルフォニルメチル Sar]<sup>3</sup> シクロスボ  
 リン A、  
 [(S) (2 ジエチルアミノ 1,1 ジメチル) エチル 1 スルフォニルメ  
 チル Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン A、  
 [(S) (2 モルホリノ 1,1 ジメチル) エチル 1 スルフォニルメチル  
 Sar]<sup>3</sup> シクロスボリン A、

[ ( S ) 3 ( 4 オキシ モルホリン 4 イル ) プロピル 1 スルフォニルメチル Sar ] <sup>3</sup> シクロスボリン A 、

[ ( S ) 2 ( 3 カルボキシプロピオニルアミノ ) エチル 1 スルファニルメチル Sar ] <sup>3</sup> シクロスボリン A 、

[ ( S ) 2 ( 4 カルボキシブチリルアミノ ) エチル 1 スルファニルメチル Sar ] <sup>3</sup> シクロスボリン A 、

[ ( S ) 2 ( アセチルアミノ アセチルアミノ ) エチル 1 スルファニルメチル Sar ] <sup>3</sup> シクロスボリン A 、

[ ( S ) 2 ( ジメチルアミノ アセチルアミノ ) エチル 1 スルファニルメチル Sar ] <sup>3</sup> シクロスボリン A 、

及び、任意の前記化合物の薬学的に許容しうるこれらの塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

A は  $\text{CH} = \text{CHCH}_3$  であり、B は  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  であり、C はイソブチルであり、及び、D は  $\text{CH}_3$  である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

A は  $\text{CH} = \text{CHCH}_3$  であり、B は 1 ヒドロキシエチルであり、C はイソブチルであり、及び、D は  $\text{CH}_3$  である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

A は  $\text{CH} = \text{CHCH}_3$  であり、B はイソプロピルであり、C はイソブチルであり、及び、D は  $\text{CH}_3$  である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

A は  $\text{CH} = \text{CHCH}_3$  であり、B は n プロピルであり、C はイソブチルであり、及び、D は  $\text{CH}_3$  である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

A は  $\text{CH} = \text{CHCH}_3$  であり、B は  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  であり、C は 1 メチルプロピルであり、及び、D は  $\text{CH}_3$  である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

A は  $\text{CH} = \text{CHCH}_3$  であり、B は  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  であり、C はイソブチルであり、及び、D は  $\text{CH}_2\text{OH}$  である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

A は  $\text{CH} = \text{CHCH}_3$  であり、B は  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  であり、C は 2 ヒドロキシイソブチルであり、及び、D は  $\text{CH}_3$  である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R 3 が、

- (  $\text{CH}_2\text{R}'$  ) <sub>m</sub> NH  $\text{C}_6\text{NH}_2$  NH 、

- (  $\text{CH}_2\text{R}'$  ) <sub>m</sub> COOH 、

- (  $\text{CH}_2\text{R}'$  ) <sub>m</sub> NHR''、または

- (  $\text{CH}_2\text{R}'$  ) <sub>m</sub> NHCOR''

( 式中、m は、1、2、3、4、5 又は 6 であり、

からなる群から選択され、

それぞれの R' は、独立して、水素、直鎖若しくは分枝の  $\text{C}_1\text{C}_6$  アルキル、直鎖若しくは分枝の  $\text{C}_2\text{C}_6$  アルケニル、直鎖若しくは分枝の  $\text{C}_2\text{C}_6$  アルキニル、 $\text{C}_3\text{C}_7$  シクロアルキル、窒素、酸素及び硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する  $\text{C}_4\text{C}_7$  ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は、不在であり、

R'' は、- (  $\text{CH}_2\text{R}'$  ) <sub>p</sub> N (  $\text{CH}_3$  ) <sub>2</sub> 、- (  $\text{CH}_2\text{R}'$  ) <sub>p</sub> NHCOOC 又は - (  $\text{CH}_2\text{R}'$  ) <sub>p</sub> NHCOOH ( 式中、p は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である ) である ) 、からなる群から選択される、

請求項 3 から 9 のうちのいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

$m$  は 1、2 又は 3 であり、

それぞれの  $R'$  は、独立して、水素又は不在であり、

$R''$  は、 $p$  が 0、1 又は 2 の、 $-(CHR')_pN(CH_3)_2$ 、 $-(CHR')_pNHCOOH$  又は  $-(CHR')_pNHCOOH$  である、

請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

化合物が、単独、又は、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と組み合わされて存在する、請求項 1 から 11 のうちのいずれか一項に記載の化合物の少なくとも 1 つを含む医薬組成物。

【請求項 13】

化合物が、単独、又は、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と組み合わされて存在する、請求項 1 から 11 のうちのいずれか一項に記載の化合物の少なくとも 1 つを含む医薬組成物であって、前記組成物中の前記化合物の濃度が、約 0.01 から約 0.05 重量 % である、医薬組成物。

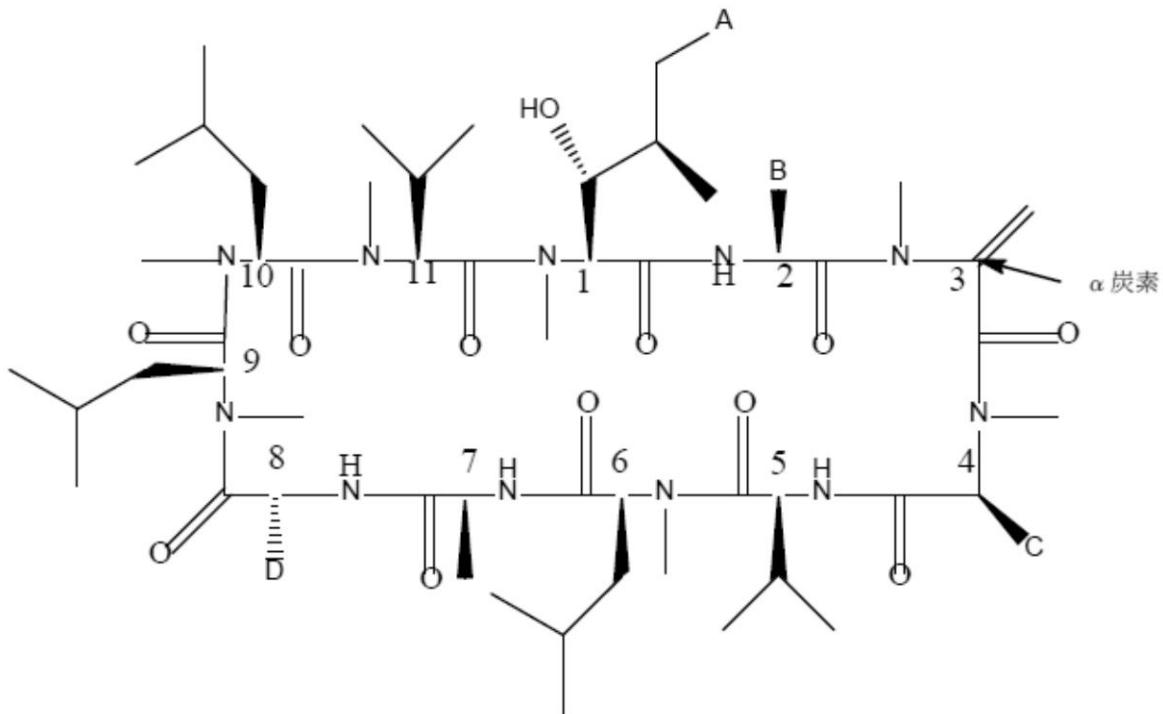
【請求項 14】

ドライアイ、眼瞼炎、マイボーム腺疾患、アレルギー結膜炎、アトピー性角結膜炎及び春季カタル、翼状頸、対宿主性移植片病の眼の症状、眼アレルギー、アトピー性角結膜炎、春季カタル、ブドウ膜炎、前部ブドウ膜炎、ベーチェット病、スティーブンスジョンソン症候群、眼部瘢痕性類天疱瘡、ウイルス感染によって引き起こされる慢性眼表面炎症、単純ヘルペス角膜炎、眼酒さ及び結膜脂肪斑から選択される症状を治療するため、角膜移植拒絶反応を防止するため、および角膜又は眼の他の表面の医薬組成物手術により損なわれた角膜感度を回復するための、請求項 12 又は 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

式 (III) の化合物、あるいは薬学的に許容可能なその塩：

【化 4】



(III)

[式中、A は、 $CH=CHR$ 、又は  $CH_2CH_2R$  を表し；

ここで、R は、 $CH_3$ 、 $-CH_2S-Cn'$ 、 $CH_2SH$  (式中、n は 1 から 6 である)、 $CH_2$  カルボキシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル又は  $CH_2$  アルコキシカルボニルを表し；

B は、 $-CH_2CH_3$ 、1-ヒドロキシエチル、イソプロピル又は  $n$  プロピルを表し

；  
C は、イソブチル、2 ヒドロキシイソブチル又は1 メチルプロピルを表し；  
D は、 $\text{CH}_3$  又は  $\text{CH}_2\text{OH}$  を表す]。

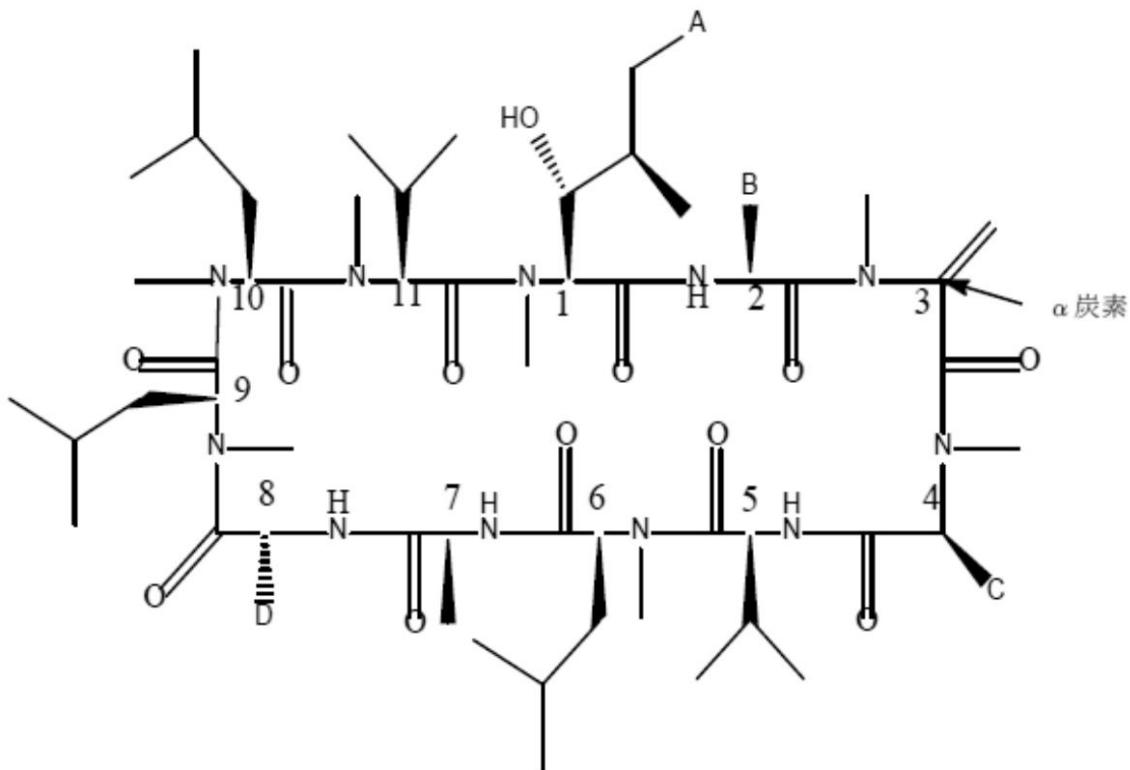
## 【請求項 1 6】

A は、 $\text{CH} = \text{CHCH}_3$  であり、B は  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  であり、C はイソブチルであり、及び、D は  $\text{CH}_3$  である、請求項 1 5 に記載の化合物。

## 【請求項 1 7】

式 (III) の化合物の製造方法であって、

## 【化 5】



## (III)

[式中、A は、 $\text{CH} = \text{CHR}$  または  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}$  を表し、

ここで、R は、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $\text{CH}_2\text{S-C}_n'$  (式中、n は 1 から 6 である)、 $\text{CH}_2$  カルボキシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル又は  $\text{CH}_2$  アルコキシカルボニルを表し；

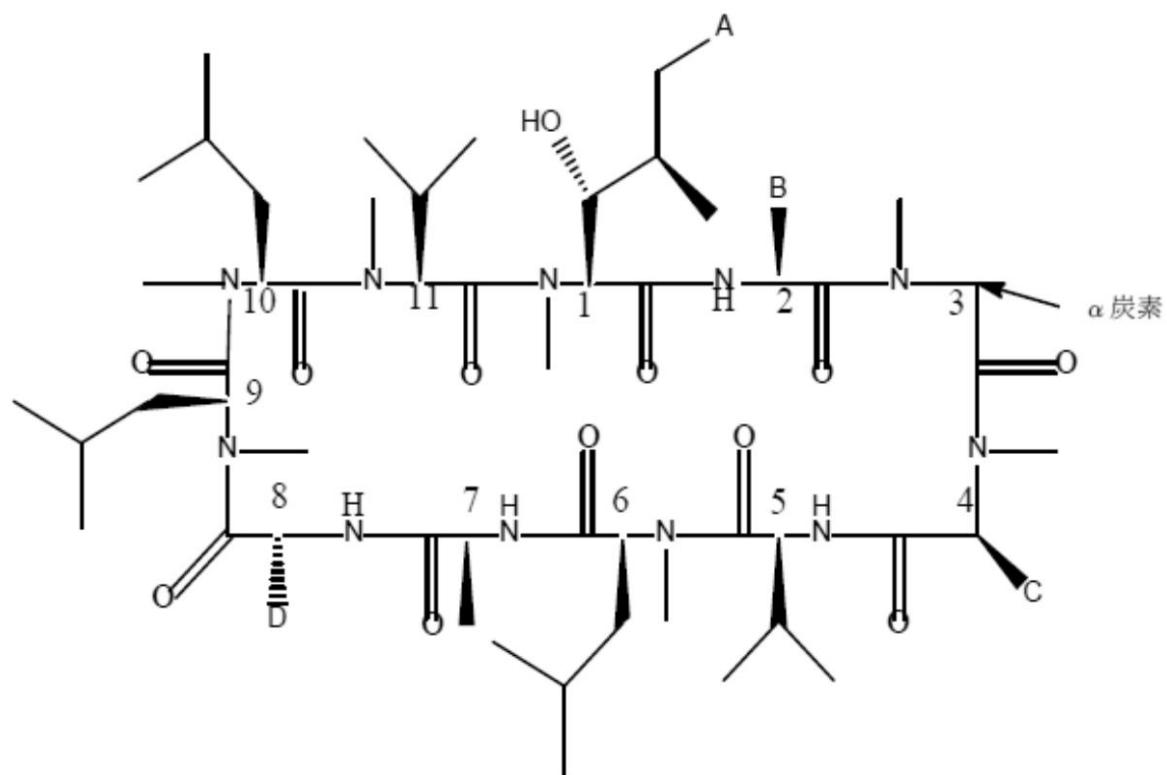
B は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、1 ヒドロキシエチル、イソプロピル又は n プロピルを表し；

C は、イソブチル、2 ヒドロキシイソブチル又は1 メチルプロピルを表し；

D は、 $\text{CH}_3$  又は  $\text{CH}_2\text{OH}$  を表す]。

前記方法が、式 II の化合物：

【化6】



(I I)

(式中、A、B、C及びDは、上で定義した通りである)を、  
 78から70の範囲の温度で、強塩基と反応させ、続いて70から15の  
 間で二酸化炭素ガス流下で処理し、50から室温の間で過剰クロロギ酸クロロメチル  
 によって処理し、その後0から室温で該反応混合物を酢酸により反応停止させて、式(I I I)の化合物を生成することを含む、

製造方法。

【請求項18】

前記強塩基が、リチウムジイソプロピルアミドである、請求項17に記載の方法。