

【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 0 7 K 7/64 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 27/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 7/64 Z N A

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 37/06

A 6 1 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

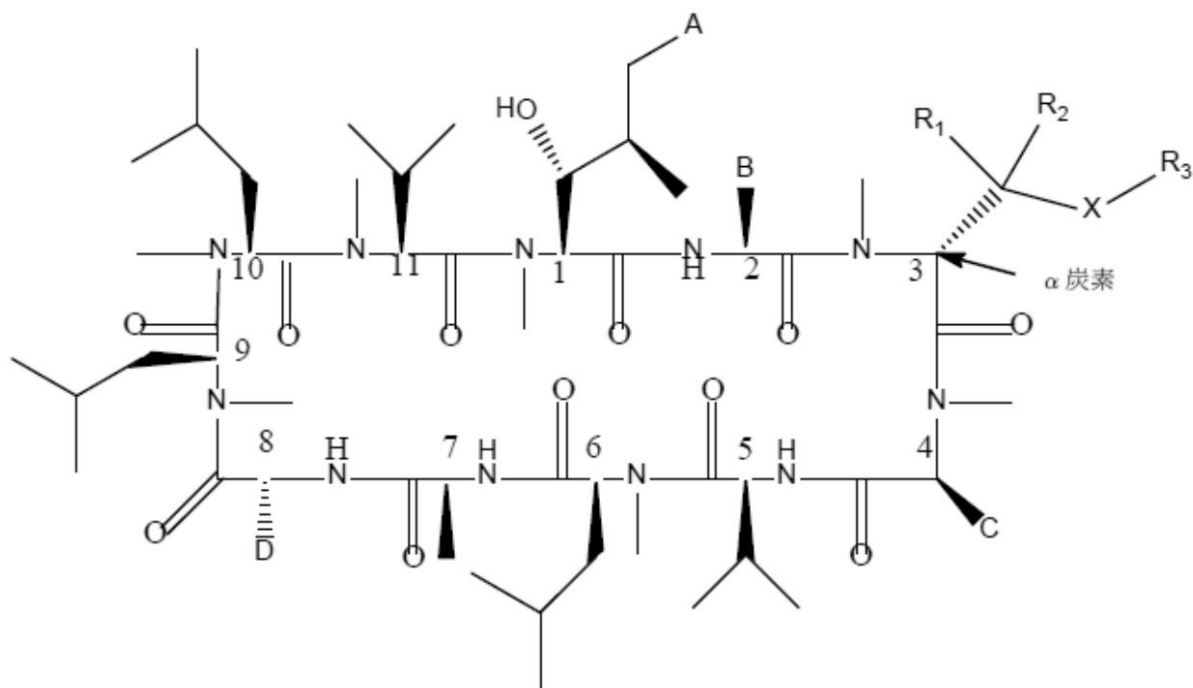
【補正の内容】

【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】



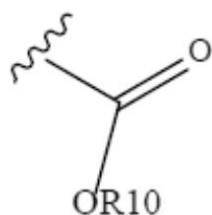
(I)

【式中、

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

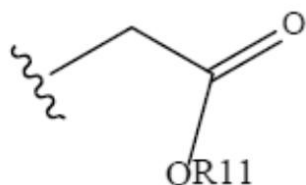
Rは、 CH_3 、 CH_2SH 、 $\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_n$ (式中、nは1、2、3、4、5又は6である)、 CH_2 -カルボキシル、カルボキシル、

【化 2】



(式中、R10は C_1-C_6 アルキルである)、
又は、

【化 3】



(式中、R11= C_1-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、 CH_3 又は CH_2OH であり；

R1及びR2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 C_1-C_4 アルキルをそれぞれ表すか、又は、合わせて C_3-C_7 シクロアルキルを表し；

Xは、硫黄、又は、 $S(O)_n$ （式中、nは1若しくは2である）であり；

R_3 は、水素、直鎖又は分枝の $C_1 - C_6$ アルキル、直鎖又は分枝の $C_2 - C_6$ アルケニル、直鎖又は分枝の $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ 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 $C_4 - C_7$ ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、

- $(CHR')_m - NH - CNH_2 - NH$ 、

- $(CHR')_m - COOH$ 、

- $(CHR')_m - NHR''$ 、

- $(CHR')_m - NHCOR''$

（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 $C_1 - C_6$ アルキル、直鎖若しくは分枝の $C_2 - C_6$ アルケニル、直鎖若しくは分枝の $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ 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 $C_4 - C_7$ ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は、不在であって、

R'' は、- $(CHR')_p - N(CH_3)_2$ 、- $(CHR')_p - NHCOC$ 、- $(CHR')_p - NHCOOH$ 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_3 は、 $C_1 - C_6$ 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、 $C_1 - C_6$ 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 ジエチルアミノエチルチオメチル Sar]³ シクロスポリンA、

[(S) 2 (4 ピリジル)エチルチオメチル Sar]³ シクロスポリンA、

[(S) メチルチオメチル Sar]³ シクロスポリンA、

[(S) ペンチルチオメチル Sar]³ シクロスポリンA、

[(S) 2 アミノエチルチオメチル Sar]³ シクロスポリンA、

[(S) { (R) 2 アミノ 2 カルボメトキシ エチル } チオメチル Sar]³ シクロスポリンA、

[(S) 2 ジメチルアミノエチルチオメチル Sar]³ シクロスポリンA、

[(S) (4 メチルピペリジニル)チオメチル Sar]³ シクロスポリンA、

[(S) 2 (モルホリノ)エチルチオメチル Sar]³ シクロスポリンA、

[(S) カルボメトキシメチルチオメチル Sar]³ シクロスポリンA、

[(S) カルボメトキシエチルチオメチル Sar]³ シクロスポリン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]³ シクロスポリン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]³ シクロスポリンA、

[(S) カルボヒドロキシメチルチオメチル Sar]³ シクロスポリン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]³ シクロスポリンA、

[(S) カルボヒドロキシエチルチオメチル Sar]³ シクロスポリンA、

[(S) 2 イソプロピルアミノエチルチオメチル Sar]³ シクロスポリンA、

[(S) 2 グアニジノエチルチオメチル Sar]³ シクロスポリンA、

[メチレン Sar]³ シクロスポリンA、

[ジヒドロ MeBmt]¹ [メチレン Sar]³ シクロスポリンA、

[メチレン Sar]³ シクロスポリンD、

[(S) 2 ジエチルアミノエチルチオメチル Sar]³ シクロスポリンA、

[ジヒドロ Me Bmt]¹ [(S) 2 ジエチルアミノエチルチオメチル Sar]³ シクロスポリン A、
 [(S) 2 ジエチルアミノエチルチオメチル Sar]³ シクロスポリン D、
 [(S) 2 (4 ピリジル)エチルチオメチル Sar]³ シクロスポリン A、
 [(S) メチルチオメチル Sar]³ シクロスポリン A、
 [(S) ペンチルチオメチル Sar]³ シクロスポリン A、
 [(S) 2 アミノエチルチオメチル Sar]³ シクロスポリン A、
 [(S) {(R) 2 アミノ 2 カルボメトキシ エチル}チオメチル Sar]³ シクロスポリン A、
 [(S) 2 ジメチルアミノエチルチオメチル Sar]³ シクロスポリン A、
 [(S) 2 - (4 メチルピペリジニル)チオメチル Sar]³ シクロスポリン A、
 [(S) 2 (モルホリノ)エチルチオメチル Sar]³ シクロスポリン A、
 [(S) カルボメトキシメチルチオメチル Sar]³ シクロスポリン 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]³ シクロスポリン A、
 [(S) 2 (N イミダゾリル)エチルチオメチル Sar]³ シクロスポリン A、
 [(S) 2 (N ピラゾリル)エチルチオメチル Sar]³ シクロスポリン 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]³ シクロスポリン A、
 [(S) 2 モルホリノ 1, 1 ジメチル エチルチオメチル Sar]³ シクロスポリン A、
 [(S) 3 ジエチルアミノプロピルチオメチル Sar]³ シクロスポリン A、
 [(S) 3 (モルホリノ) プロピルチオメチル Sar]³ シクロスポリン A、
 [(S) メルカプトメチル Sar]³ シクロスポリン A、
 [(S) アリルチオメチル Sar]³ シクロスポリン 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]³ シクロスポリン A、
 [(S) カルボヒドロキシメチルチオメチル Sar]³ シクロスポリン 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]³ シクロスポリン A、
 [(S) カルボヒドロキシエチルチオメチル Sar]³ シクロスポリン A、
 [(S) 2 イソプロピルアミノエチルチオメチル Sar]³ シクロスポリン A、
 [(S) 2 グアニジノエチル 1 スルファニルメチル Sar]³ シクロスポリン 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]³ シクロスポリン A、
 [ジヒドロ Me Bmt]¹ [(S) 2 ジエチルアミノエチル 1 スルフィニルメチル Sar]³ シクロスポリン 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]³ シクロスポリン A、
 [(S) 3 (モルホリノ)プロピル 1 スルフォニルメチル Sar]³ シクロスポリン A、
 [(S) (4 メチルピペリジニル) スルフォニルメチル Sar]³ シクロスポリン 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]³ シクロスポリン 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]³ シクロスポリン 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 S a r] ³ シクロスポリン 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 S a r] ³ シクロスポリン 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
S a r] ³ シクロスポリン 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
S a r] ³ シクロスポリン 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
S a r] ³ シクロスポリン 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 CH_2CH_3 であり、C はイソブチルであり、
及び、D は 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 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 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 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 CH_2CH_3 であり、C は 1 メチルプロピル
であり、及び、D は 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 CH_2CH_3 であり、C はイソブチルであり、
及び、D は CH_2OH 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 CH_2CH_3 であり、C は 2 ヒドロキシイソブ
チルであり、及び、D は CH_3 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R³ が、

- (CHR')_m NH CNH₂NH、

- (CHR')_m COOH、

- (CHR')_m NHR''、または

- (CHR')_m 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 C₁ C₆ アルキル、直鎖若
しくは分枝の C₂ C₆ アルケニル、直鎖若しくは分枝の C₂ C₆ アルキニル、C₃
C₇ 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 C₄ C₇ 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、- (CHR')_p N (CH₃)₂、- (CHR')_p NHCOC 又は - (CH
R')_p 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、 $-(CHR')_p N(CH_3)_2$ 、 $-(CHR')_p NHCOOC$ 又は $-(CHR')_p NHCOOH$ 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せられて存在する、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せられて存在する、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。

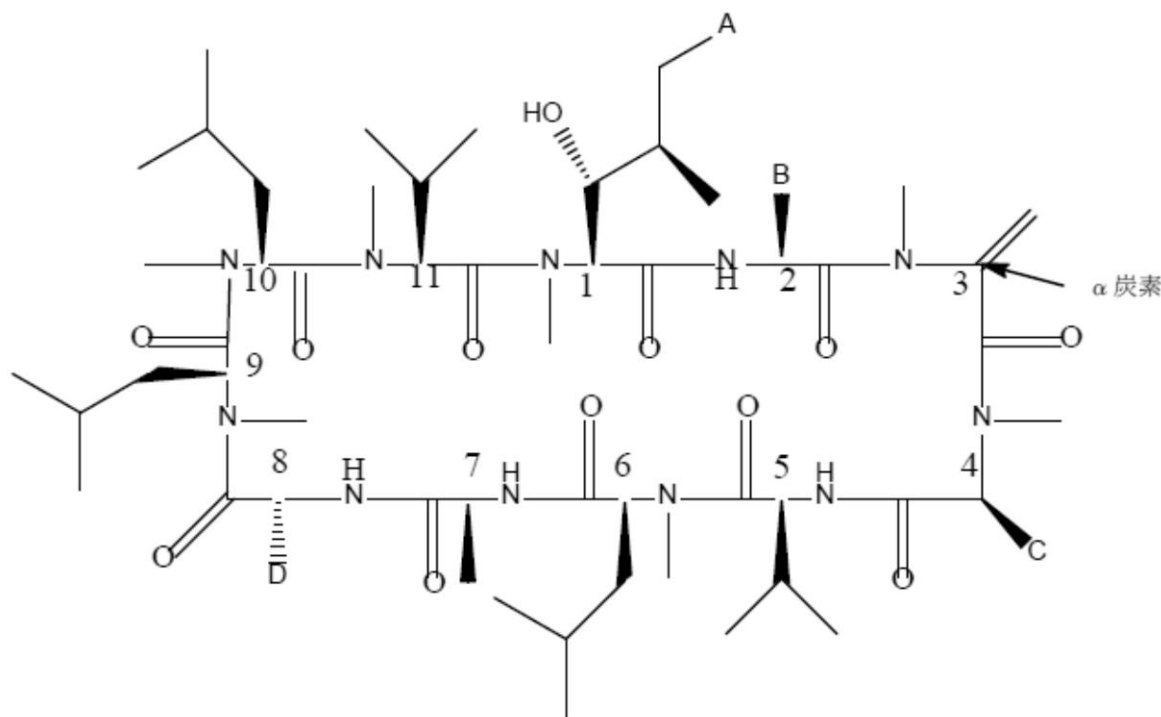
【請求項 14】

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、 CH_3 又は CH_2OH を表す]。

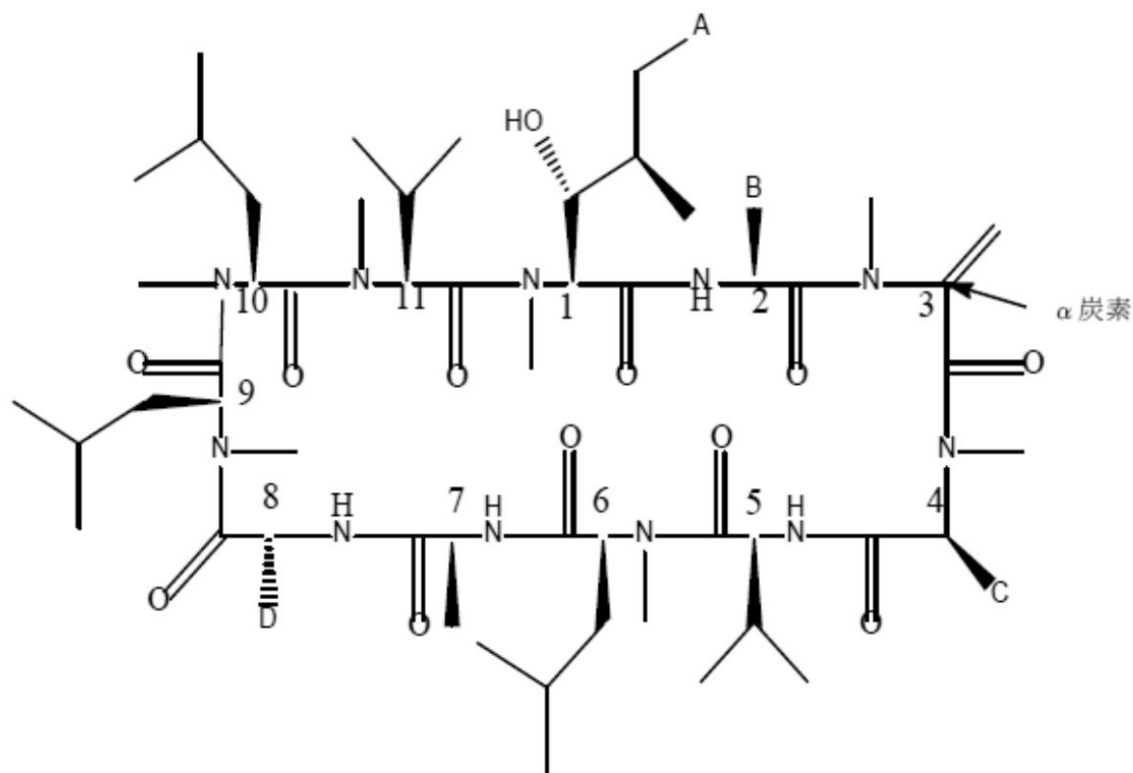
【請求項16】

Aは、 $\text{CH}=\text{CHCH}_3$ であり、Bは CH_2CH_3 であり、Cはイソブチルであり、及び、Dは CH_3 である、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

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、 CH_3 、 CH_2SH 、 $\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_n$ (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；

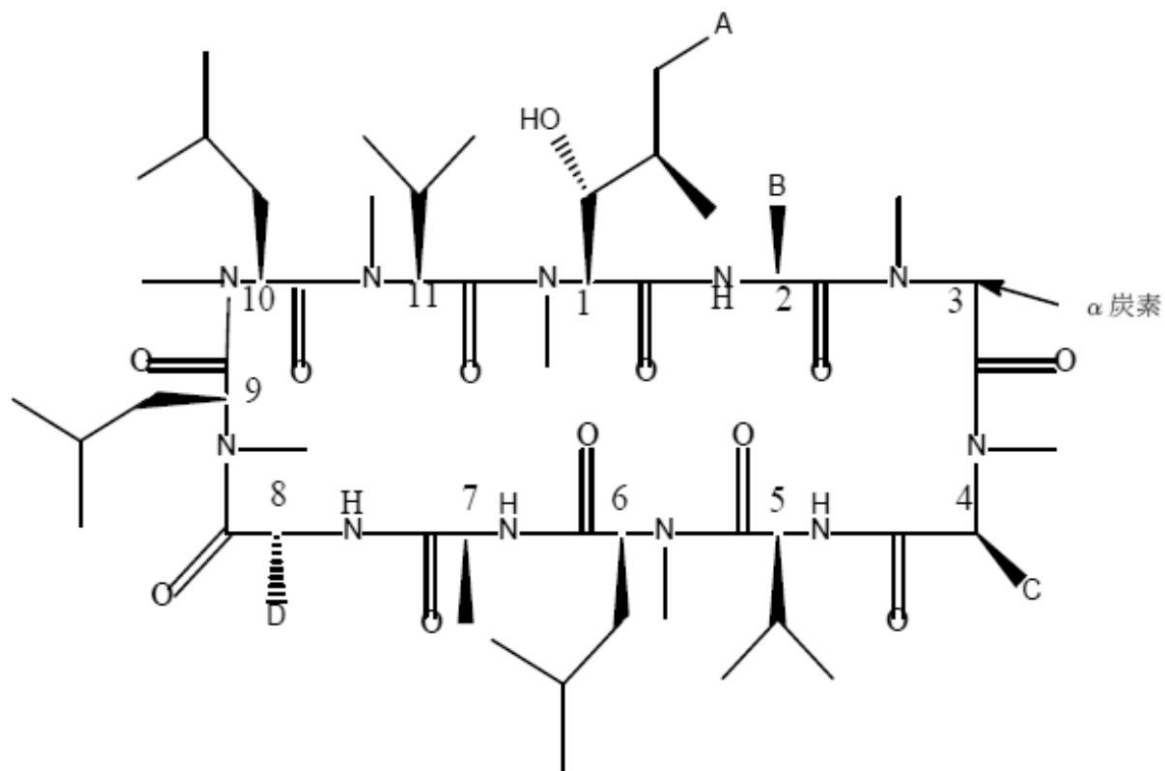
Bは、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、1-ヒドロキシエチル、イソプロピル又はn-プロピルを表し；

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、 CH_3 又は CH_2OH 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。