

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6045495号
(P6045495)

(45) 発行日 平成28年12月14日(2016.12.14)

(24) 登録日 平成28年11月25日(2016.11.25)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 31/4174 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)A 6 1 K 31/4174
A 6 1 P 27/02

請求項の数 17 (全 36 頁)

(21) 出願番号 特願2013-529372 (P2013-529372)
 (86) (22) 出願日 平成23年9月16日 (2011.9.16)
 (65) 公表番号 特表2013-537237 (P2013-537237A)
 (43) 公表日 平成25年9月30日 (2013.9.30)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2011/051990
 (87) 國際公開番号 WO2012/037490
 (87) 國際公開日 平成24年3月22日 (2012.3.22)
 審査請求日 平成26年9月16日 (2014.9.16)
 (31) 優先権主張番号 61/383,370
 (32) 優先日 平成22年9月16日 (2010.9.16)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

前置審査

(73) 特許権者 591018268
 アラーガン、インコーポレイテッド
 A L L E R G A N, I N C O R P O R A T
 E D
 アメリカ合衆国92612カリフォルニア
 州アーヴィン、デュポン・ドライブ252
 5番
 (74) 代理人 100086771
 弁理士 西島 孝喜
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100094569
 弁理士 田中 伸一郎
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

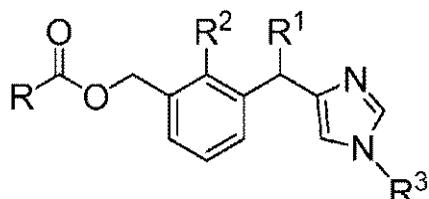
(54) 【発明の名称】眼圧を低下させるための [3-(1-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノールのエステル・プロドラッグ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

眼圧を低下させるための医薬組成物であって、式Iで示される構造を有する化合物、その個々のエンantiomer、その個々のジアステレオ異性体、その水和物、その溶媒和化合物、その結晶形態、その個々の互変異性体、あるいは薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物であって、

【化1】



10

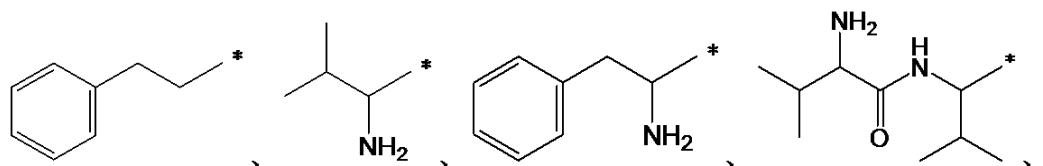
上記式Iにおいて、

R¹はメチルであり；R²はメチルであり；R³はHであり；そして

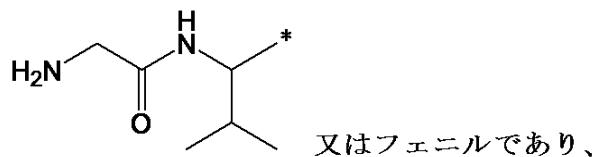
Rはメチル、エチル、プロピル、ブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、

20

n e o - ペンチル、ヘキシリ、イソヘキシリ、3 - メチル - ブチル、イソブチル、t - ブチル、イソプロピル、メチルフェニル、



10



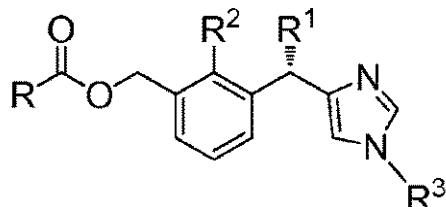
又はフェニルであり、

前記フェニルは任意にC₁ - 6アルキルで置換されても良いことを特徴とする前記医薬組成物。

【請求項2】

前記化合物が式IIで示される化合物、その個々のジアステレオ異性体、その水和物、その溶媒和化合物、その結晶形態、その個々の互変異性体、あるいは薬学的に許容されるその塩であり、

【化2】



20

30

式IIにおいて、

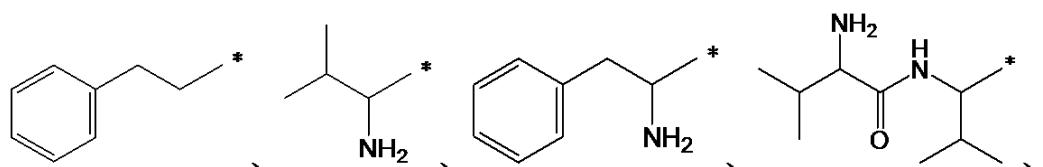
R¹はメチルであり；

R²はメチルであり；

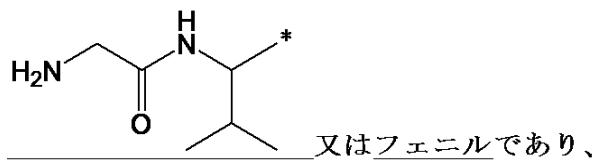
R³はHであり；そして

Rはメチル、エチル、プロピル、ブチル、sec - ブチル、ペンチル、イソペンチル、n e o - ペンチル、ヘキシリ、イソヘキシリ、3 - メチル - ブチル、イソブチル、t - ブチル、イソプロピル、メチルフェニル、

メチルフェニル、



40

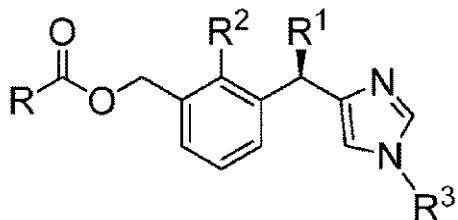


前記フェニルは任意にC₁₋₆アルキルで置換されても良いことを特徴とする、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記化合物が式IIIで示される化合物、その個々のジアステレオ異性体、その水和物、その溶媒和化合物、その結晶形態、その個々の互変異性体、あるいは薬学的に許容されるその塩であり、

【化3】



10

20

式III

式IIIにおいて、

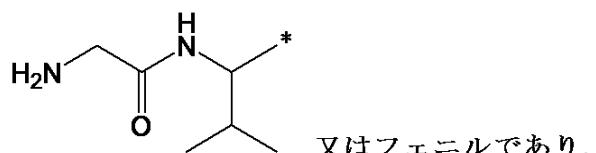
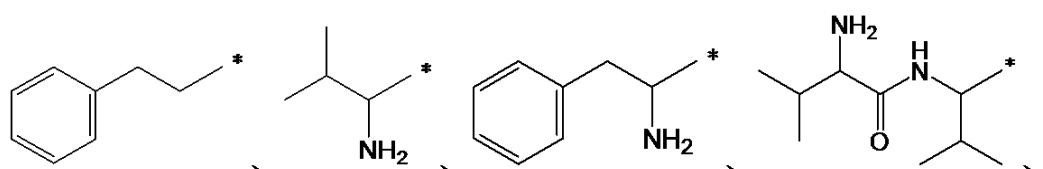
R¹はメチルであり；

R²はメチルであり；

R³はHであり；そして

Rはメチル、エチル、プロピル、ブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、neo-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、3-メチル-ブチル、イソブチル、t-ブチル、イソブロピル、メチルフェニル、

30



40

前記フェニルは任意にC₁₋₆アルキルで置換されても良いことを特徴とする、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項4】

眼圧を低下させるための医薬組成物であって、

イソ酪酸 3-[(S)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-2-メチル-ベンジル・エステル；

50

2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸 3 - [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル ;

酢酸 3 - [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル：

安息香酸 3 - [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル：

3 - メチル - 酪酸 3 - [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル]
- 2 - メチル - ベンジル・エステル；

3 - フェニル - プロピオン酸 3 - [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル)
- エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル：

2 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸 3 - [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル：

2 - (2 - アミノ - 3 - メチル - プチリルアミノ) - 3 - メチル酪酸 3 - [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル : エステル :

2 - (2 - アミノ - アセチルアミノ) - 3 - メチル - 酪酸 3 - [(S) - 1 - (1 H
- イミダゾール - 4 - イル) - T チル] - 2 - メチル - ベンジル : T ステル : 及び

2 - アミノ - 3 - フェニル・プロピオン酸 3 - [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - T チル] - 2 - メチル - ベンジル・エヌテル

から選択される化合物、その個々のエナンチオマー、その個々のジアステレオ異性体、その水和物、その溶媒和化合物、その結晶形態、その個々の互変異性体、あるいは薬理的に

【請求項5】

【請求項】 症状がでている眼が、少なくとも 8 時間は基底眼圧未満の眼圧を維持することを特徴とする。請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の医薬組成物

六、請求項

症状がでている眼が、少なくとも10時間は基底眼圧未満の眼圧を維持することを特徴とする。請求項1～4のいずれか1項記載の医薬組成物

【請求項 7】

症状がでている眼が、少なくとも12時間は基底眼圧未満の眼圧を維持することを特徴とする、請求項1～4のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 8】

上記組成物が、

イソ酪酸 3 - [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル：

2,2-ジメチル-プロピオン酸 3-[(S)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-2-メチル-ベンジル:エステル:

酢酸 3 - [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル：

安息香酸 3 - [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エヌテル：

3-メチル-酪酸 3-[(S)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-2-メチル-ベンジル・エステル：

3 - フェニル - プロピオン酸 3 - [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル : エステル :

2 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸 3 - [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エフテル；

2 - (2 - アミノ - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - 3 - メチル - 酪酸 3 - [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル - エヌアル ,

3-(3-アミノ-2-セチルアミノ)-3-メチル-2-エノラム

2 + (2 + リニア・リニアをアルゴリズム) + 3 + スクリプト言語 3 + [(3) + 1 + (1)]

- イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル；及び
 2 - アミノ - 3 - フェニル - プロピオン酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール
 - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル；
 から選択される化合物あるいはそれらの薬学的に許容される塩
 を、重量ベースで 0.0005% から 5% の範囲で含んでいることを特徴とする、請求項
 1 又は 4 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

上記組成物が、
 イソ酪酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル；
 2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル；
 酢酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル；
 安息香酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル；
 3 - メチル - 酪酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル]
 - 2 - メチル - ベンジル・エステル；
 3 - フェニル - プロピオン酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イル)
 - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル；
 2 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イル)
 - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル；
 2 - (2 - アミノ - 3 - メチル - プチリルアミノ) - 3 - メチル - 酪酸 3 - [(S)
 - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル
 ;
 2 - (2 - アミノ - アセチルアミノ) - 3 - メチル - 酪酸 3 - [(S) - 1 - (1H
 - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル；及び
 2 - アミノ - 3 - フェニル - プロピオン酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール
 - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル；
 から選択される化合物あるいはそれらの薬学的に許容される塩
 を、重量ベースで 0.005% から 2% の範囲で含んでいることを特徴とする、請求項 1
 又は 4 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

上記組成物が、
 イソ酪酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル；
 2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル；
 酢酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル；
 安息香酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル；
 3 - メチル - 酪酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル]
 - 2 - メチル - ベンジル・エステル；
 3 - フェニル - プロピオン酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イル)
 - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル；
 2 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イル)
 - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル；
 2 - (2 - アミノ - 3 - メチル - プチリルアミノ) - 3 - メチル - 酪酸 3 - [(S)
 - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル
 50

;

2 - (2 - アミノ - アセチルアミノ) - 3 - メチル - 酪酸 3 - [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル ; 及び
 2 - アミノ - 3 - フェニル - プロピオニ酸 3 - [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル ;

から選択される化合物あるいはそれらの薬学的に許容される塩

を、重量ベースで 0 . 0 5 % から 2 % の範囲で含んでいることを特徴とする、請求項 1 又は 4 記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

上記組成物がさらに、重量ベースで 0 . 0 0 1 % から 1 % の範囲の保存剤を含んでいることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 10

【請求項 1 2】

上記組成物がさらに、重量ベースで 0 . 0 1 % から 0 . 5 % の範囲の保存剤を含んでいることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

上記組成物がさらに、重量ベースで 0 . 0 0 1 % から 0 . 0 1 % の範囲の保存剤を含んでいることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

上記組成物がさらに、重量ベースで 0 . 0 1 % から 1 % の範囲の助溶剤を含んでいることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 20

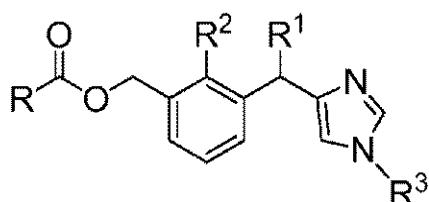
【請求項 1 5】

上記組成物がさらに、重量ベースで 0 . 0 1 % から 2 % の範囲の増粘剤を含んでいることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

式 I で示される構造を有する化合物、その個々のエナンチオマー、その個々のジアステレオ異性体、その水和物、その溶媒和化合物、その結晶形態、その個々の互変異性体、あるいは薬学的に許容されるその塩の、眼圧を低下させるための医薬組成物の製造の為の使用であって、

【化 4】



30

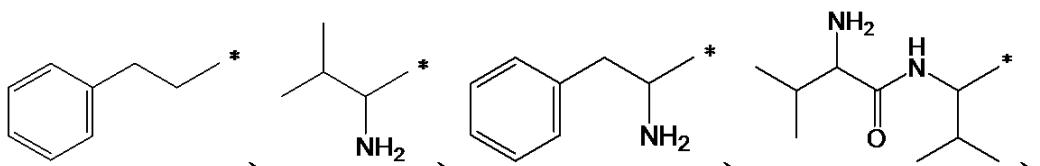
上記式 I において、

R¹ はメチルであり；

R² はメチルであり；

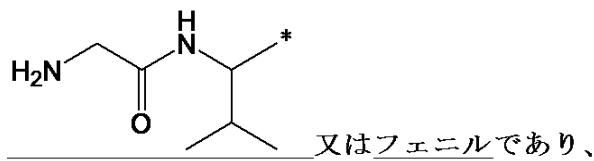
R³ は H であり；そして

R はメチル、エチル、プロピル、ブチル、sec - ブチル、ペンチル、イソペンチル、neo - ペンチル、ヘキシリル、イソヘキシリル、3 - メチル - ブチル、イソブチル、t - ブチル、イソプロピル、メチルフェニル、



40

50



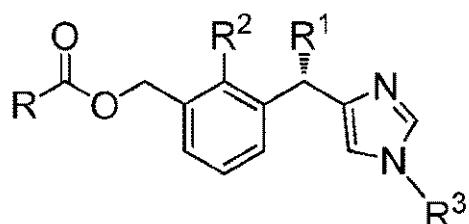
前記フェニルは任意に C_{1-6} アルキルで置換されても良い、
前記使用。

10

【請求項 1 7】

包装材と前記包装材に含まれている医療用薬剤で構成される眼圧を低下させるための製品において、上記包装材がラベルを含んでおり、さらに、前記医療用薬剤が、以下の図で示す式 II の化合物、その個々のジアステレオ異性体、その個々の水和物、その個々の溶媒和物、その結晶形態、その個々の互変異性体、あるいはその薬学的に許容される塩を有効な量だけ含んでいることを特徴とし、

【化 5】



20

式 II

式 II において、

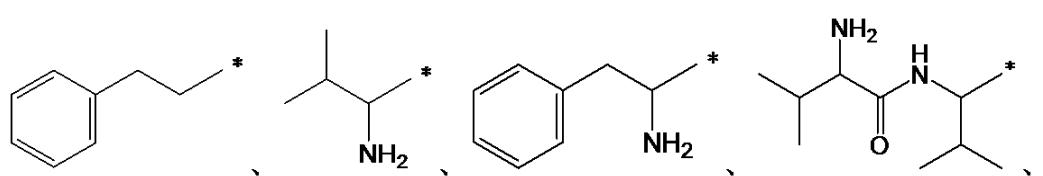
R¹はメチルであり；

R²はメチルであり；

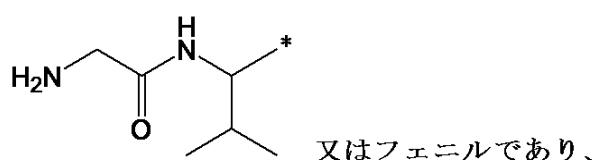
R³はHであり；そして

Rはメチル、エチル、プロピル、ブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、neo-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、3-メチル-ブチル、イソブチル、t-ブチル、イソプロピル、メチルフェニル、

30



40



前記フェニルは任意に C_{1-6} アルキルで置換されても良いことを特徴とする、前記製品。

50

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】****(関連出願)**

本願は2010年9月16日に出願された米国仮特許出願第61/383,370号に対する優先権を主張するものである。同特許出願は、参照により、その開示全体が本明細書に組み込まれるものとする。

本発明は、眼圧を低下させる治療を必要とする対象者の眼圧を低下させるための方法に関するおり、この方法は[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノールあるいはそのエナンチオマーのエステル・プロドラッグを含む組成物を治療的に有効な量だけ投与するステップを含んでいる。10

【背景技術】**【0002】**

3-1及び3-2アドレナリン受容体は分子的及び薬学的に特徴づけがなされている。これらのアドレナリン受容体の活性化は治療に有効に適用できる生理学的な反応を誘発させる。

【0003】

一般的にはメデトミジンという名称で知られている化合物4-[1-(2,3-ジメチルフェニル)エチル]-3H-イミダゾールは2アドレナリン・アゴニストであり、動物の鎮静に用いられる。一般的にはデックスメデトミジンとして知られているメデトミジンの(S)エナンチオマーの塩酸塩である(S)4-[1-(2,3-ジメチルフェニル)エチル]-3H-イミダゾールもネコやイヌにおける鎮静作用や鎮痛作用に利用できることが示されている。20

【0004】

デックスメデトミジンの代謝物質は(S)[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノールで、そのラセミ化合物と共に、化合物[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノールのことはJournal of Chromatography, (1997), 76281; 29, 281-291にHui, Y.-H等によって述べられている。

【0005】

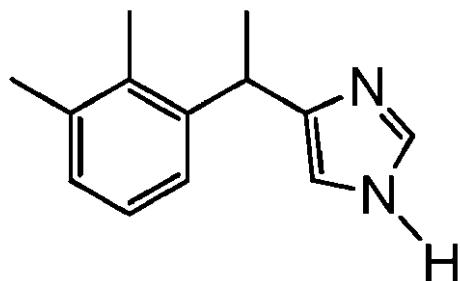
[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノールはJournal of Heterocyclic Chemistry (1993), 30(6), (1645-1651)の中でStoilov等によって“メトミジン及びメデトミジン代謝物質：4'-(5')-イミダゾリルメチル基を有する1,2,3-置換アレンの合成”と題する論文の中でも述べられている。30

【0006】

Journal of Chemical Research, Synopses (1993), (4)の152-3にKavanagh等が「メデトミジンの代謝物質である可能性のあるメデトミジン{1-(2-3-dimethylphenyl)-1-[イミダゾール4(5)-イル]エタンの合成}と題する論文の中で、[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノールについて述べている。40

【0007】

【化1】



10

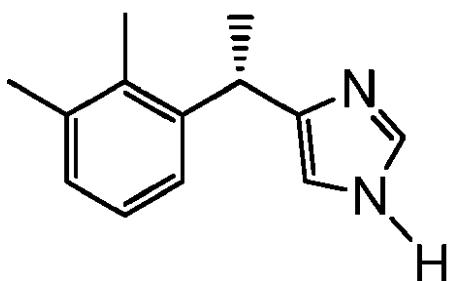
メデトミジン

(4-(1-(2,3-ジメチルフェニル)エチル)-1H-イミダゾール

C A S 8 6 3 4 7 - 1 4 - 0

【0008】

【化2】



20

デックスメデトミジン

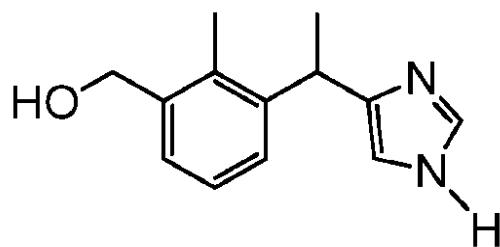
(S)-4-(1-(2,3-ジメチルフェニル)エチル)-1H-イミダゾール

C A S 1 8 9 2 5 5 - 7 9 - 6

【0009】

【化3】

30



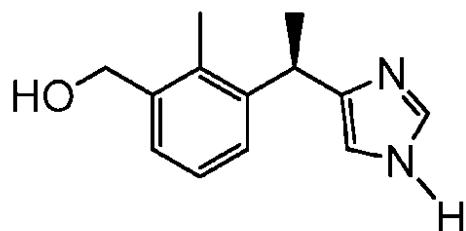
(3)-((1-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル)-2-メチルフェニル)メタノール

40

C A S 1 2 8 3 6 6 - 5 0 - 7

【0010】

【化4】

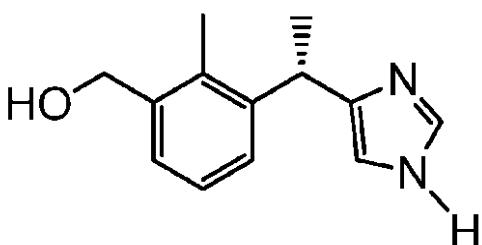


(R)-[3-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-2-methylphenylmethanol 10
メタノール

CAS 1240244-32-9

【0011】

【化5】



20

(S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)-2-methylphenyl]methanol 10
メタノール

CAS 189255-79-6

【0012】

[3-(1-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)-2-methylphenyl]methanol 30
メタノール]については、Xenobiotica (1990), 20(5), 471-
80にSaionnen等による「ラットにおけるメデトミジンのバイオトランスフォーメー
ーション」と題する論文の中で述べられている。

【0013】

PCT国際出願WO201093930 A1は[3-(1-(1H-imidazol-4-
-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール]とその(S)及び(R)エナンチ
オマーについて開示している。

【発明の概要】

【0014】

3-1及び3-2アドレナリン受容体は分子的及び薬学的に特徴づけがなされている。
これらのアドレナリン受容体の活性化は治療的に有効に利用できる生理学的な反応を誘
発させる。

【0015】

アドレナリン-2アゴニストは水性体液形成の調節と房水流失の促進で中心的な役割を
果たしており、その結果、これらの化合物は緑内障患者の眼圧(IOP)を低下させる。
緑内障患者に対しては現在2つの薬が処方されており、1つはアプラクロニジン(Alc
on Pharmaceuticalsからロピジン(登録商標)の名称で提供されている)、もうひとつはブリモニジン(Allegen Inc.からアルファゲンP(登
録商標)の名称で提供されている)。これらの薬は昂進した眼圧を低下させる上では有効
であるが、アルファゲンP(登録商標)は緑内障の長期治療に用いることを承認されてい
る2アドレナリン薬に過ぎず、一日のうちでも効果が失われてしまうので、一日に2-
3回使用する必要があり、ロピジン(登録商標)の方は短期でのIOP管理に使用するこ
とだけを認められている。高齢の緑内障患者の人口を考えると、1日3回もの投薬頻度と 40

30

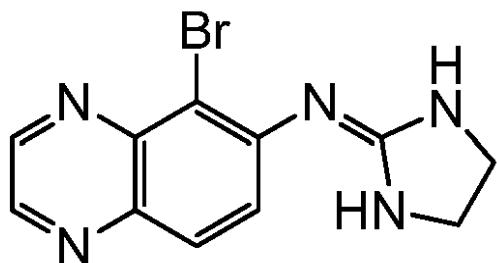
40

50

いうのは最善のものとは到底言えず、患者はその投薬頻度を守りきれないであろう。

【0016】

【化6】

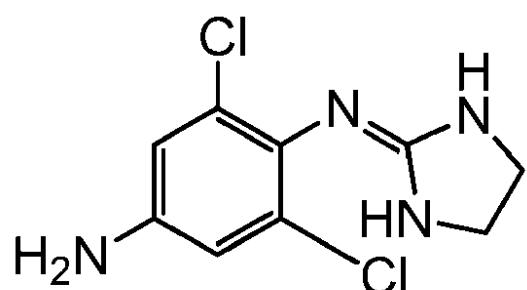


10

ブリモニジン

【0017】

【化7】



20

アプラクロニジン

【0018】

本発明は、治療を必要とする対象者の眼圧を低下させる方法に関するもので、この方法は [3 - (1 - (1H - イミダゾール4 - イル)エチル - 2 - メチルフェニル)メタノールのエステル・プロドラッグを含む組成物を治療的に有効な量だけ投与するステップを含んでいる。加水分解及び/又は酵素によるそのエステル機能性部分を切断すると、その親化合物である [3 - (1 - (1H - イミダゾール4 - イル)エチル) - 2 - メチルフェニル)メタノール] が放出されて、2アドレナリン受容体の選択的なモジュレータとして機能する。

30

【0019】

別の態様で、本発明は治療を必要とする対象者の眼圧を低下させる方法に関するもので、この方法は (S) [3 - (1 - (1H - イミダゾール4 - イル)エチル - 2 - メチルフェニル)メタノールのエステル・プロドラッグあるいはそれらを含む医薬品組成物を治療的に有効な量だけ投与するステップを含んでいる。そのエステル機能性部分を加水分解か酵素で切断すると、その親化合物である活性代謝物の (S) [3 - (1 - (1H - イミダゾール4 - イル)エチル) - 2 - メチルフェニル)メタノール] が放出されて、2アドレナリン受容体の選択的なモジュレータとして機能する。

40

【0020】

別の態様で、本発明は治療を必要とする対象者の眼圧を低下させる方法に関するもので、この方法は (R) [3 - (1 - (1H - イミダゾール4 - イル)エチル - 2 - メチルフェニル)メタノールのエステル・プロドラッグあるいはそれらを含む医薬品組成物を治療的に有効な量だけ投与するステップを含んでいる。そのエステル機能性部分を加水分解か酵素で切断すると、その親化合物である (R) [3 - (1 - (1H - イミダゾール4 - イル)エチル) - 2 - メチルフェニル)メタノール] が放出されて、2アドレナリン受容体の選択的なモジュレータとして機能する。

【0021】

50

[3 - (1 - (1H - イミダゾール4 -イル)エチル - 2 - メチルフェニル]メタノールのエステル・プロドラッグはヒトを含む哺乳動物における一定の範囲の 2A, 2B, 2C の活性化で緩和される状態及び疾病の治療に有用であり、それらの疾患及び状態とは、緑内障、眼圧亢進、虚血性神経症、視神経症、痛み、内臓痛、角膜通、頭痛、偏頭痛、癌痛、背痛、過敏性腸症候群痛、筋肉痛及び痛みに関連した糖尿病神経障害、糖尿病性網膜症、その他の角膜劣化状態、発作、認知症、神経精神病的状態、薬物依存及び常習的使用、禁断症状、強迫性障害、肥満、インスリン抵抗性、ストレス関連状態、下痢、利尿、鼻づまり、痙攣、注意集中障害、精神異常、不安症、うつ病、自己免疫疾患、クローン病、胃炎、アルツハイマー症、パーキンソン氏病、その他の神経変性疾患、皮膚病的状態、皮膚紅斑及び炎症、ざ瘡、加齢性黄斑変性、湿性筋肉変性、乾性筋肉変性、地図状萎縮、糖尿病性筋肉浮腫、腫瘍、外傷治療、炎症及び網膜静脈閉塞症、緑内障などの状態が原因で視力が低下している患者の視力向上、網膜炎色素変性及び多発性硬化症に伴う神経炎、酒さ(皮膚直下の血管の膨張)、日焼け、慢性陽光障害、離散性紅斑、乾癬、ざ瘡酒さ、閉経に関連した顔面潮紅、睾丸切除に由来するアトピー性皮膚炎による顔面潮紅、光老化、脂漏性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、皮膚の赤らみ、顔面の毛細管拡張症(以前存在下毛細管部分の膨張)、酒さ鼻(小胞膨張による鼻の異常肥大)、赤いだんご鼻、ざ瘡状皮疹(にじみ出たり固くなったりする)、顔面の灼熱感や刺激感、ひりひりする充血したあるいは涙目、皮膚の紅斑、皮膚血管の膨張を伴う皮下の機能亢進、ライエル症候群、スティーブン・ジョンソン症候群、目立たない多形紅斑、及びその他の炎症性皮膚疾患などである。
10

【図面の簡単な説明】

20

【0022】

【図1】図1は、化合物：イソ酪酸 [(S) - 1 - (1 - イソブチリル - 1H - イミダゾール - 4 -イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル(化合物1)が、アルファゲンP(登録商標)と等しい、あるいは比肩し得るような薬効を有しており、眼圧低下の効果がアルファゲンP(登録商標)より長いことを示している。

【発明を実施するための形態】

【0023】

本発明は治療を必要とする対象者の眼圧を低下させる方法に関する限り、この方法は[3 - (1 - (1H - イミダゾール4 -イル)エチル - 2 - メチルフェニル]メタノールのエステル・プロドラッグ、(S)[3 - (1 - (1H - イミダゾール4 -イル)エチル - 2 - メチルフェニル]メタノールのエステル・プロドラッグ、及び(R)[3 - (1 - (1H - イミダゾール4 -イル)エチル - 2 - メチルフェニル]メタノールのエステル・プロドラッグを治療的に用いることができる 2アゴニストとして投与するステップを含んでいるか、そのステップで基本的に構成されているか、あるいは構成されている。

30

【0024】

1つの好ましい実施の形態で、本発明は治療を必要とする対象者の眼圧を低下させる方法に関する限り、この方法は(S)[3 - (1 - (1H - イミダゾール4 -イル)エチル - 2 - メチルフェニル]メタノールのエステル・プロドラッグを治療的に用いることができる 2アゴニストとして治療的に有効な量だけ投与するステップを含んでいるか、そのステップで基本的に構成されているか、あるいは構成されている。そのエステル機能性部分が加水分解か酵素によって切断されると、親化合物であり活性代謝物質の(S)-[3 - (1 - (1H - イミダゾール4 -イル)エチル - 2 - メチルフェニル]メタノールが放出されて、2アドレナリン受容体の選択的モジュレータとして機能する。

40

【0025】

本発明の1つの態様で、治療を必要とする対象者の眼圧を低下させる方法が提供され、その方法は治療的に有効な量の[3 - (1 - (1H - イミダゾール4 -イル)エチル - 2 - メチルフェニル]メタノール、あるいはそのエナンチオマー、あるいはその互変異性体のエステル・プロドラッグ、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩を含んでいる、あるいは基本的に構成されている、あるいは構成されている薬学的組成物を治療的に有効な量だけ投与するステップを含んでいる、あるいは基本的に構成されている、あるいは構成さ

50

れている。

【0026】

本発明の別の態様で、本発明の1つの態様で、治療を必要とする対象者の眼圧を低下させる方法が提供され、その方法は治療的に有効な量の(S) [3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、あるいはその互変異性体のエステル・プロドラッグ、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩を含んでいる、あるいは基本的に構成されている、あるいは構成されている薬学的組成物を治療的に有効な量だけ投与するステップを含んでいる、あるいは基本的に構成されている、あるいは構成されている。

【0027】

本発明の別の態様で、治療を必要とする対象者の眼圧を低下させるための方法が提供され、その方法は治療的に有効な量の(R) [3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、あるいはその互変異性体のエステル・プロドラッグ、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩を含んでいる、あるいは基本的に構成されている、あるいは構成されている薬学的組成物を治療的に有効な量だけ投与するステップを含んでいる、あるいは基本的に構成されている、あるいは構成されている。

【0028】

本発明の別の形態で、治療を必要とする患者の眼圧を低下させる方法が提供され、その方法は、治療的に有効な量のエステル・プロドラッグ：[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、あるいはそのエナンチオマーあるいはその互変異性体、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩を含んでいる、あるいは基本的に構成されている、あるいは構成されている薬学的組成物を治療的に有効な量だけ、その患者の眼圧昂進の影響を受けている眼球に1回分の用量として投与するステップを含んでいる、あるいは基本的に構成されている、あるいは構成されており、その場合に症状が出ている眼球が投与された時間から少なくとも8時間、好ましくは少なくとも10時間、そしてより好ましくは少なくとも12時間は基底眼圧未満の眼圧を維持することを特徴としている。

【0029】

「基底」という用語は、本明細書で使われる場合、措置しなかった側の眼の眼圧測定を指している。

【0030】

「対象者」という用語は、本明細書で使われる場合、ヒトの患者を指している。

【0031】

本発明のさらに別の態様では、治療を必要としている患者の眼圧を低下させる方法が提供され、その方法は、エステル・プロドラッグ：[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、あるいはそのエナンチオマーあるいはその互変異性体、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩を含んでいる組成物を治療的に有効な量だけ、その患者の症状が出ている眼球に、1日当たり1回か2回、好ましくは1日1回投与するステップを含んでおり、その症状が出ている眼球はその日一日中、基底ラインより低い眼圧を維持することを特徴としている。

【0032】

本発明の別の態様で、治療を必要としている患者の眼圧を低下させる方法が提供され、その方法は、エステル・プロドラッグ：(S) [3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、あるいはその互変異性体、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩を含んでいる組成物を治療的に有効な量だけ、その患者の症状が出ている眼球に1回分の用量として投与するステップを含んでおり、その症状が出ている眼球は、投与時間から少なくとも8時間、好ましくは10時間、より好ましくは12時間は基底ラインより低い眼圧を維持することを特徴としている。

【0033】

本発明のさらに別の態様で、治療を必要としている患者の眼圧を低下させる方法が提供

10

20

30

40

50

され、その方法は、エステル・プロドラッグ：(S) [3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、あるいはその互変異性体、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩を含んでいる組成物を治療的に有効な量だけ、その患者の症状が出ている眼球に、1日当たり1回か2回、好ましくは1日1回投与するステップを含んでおり、その症状が出ている眼球は、その日一日中は基底ラインより低い眼圧を維持することを特徴としている。

【0034】

本発明の別の態様で、治療を必要としている患者の眼圧を低下させる方法が提供され、その方法は、エステル・プロドラッグ：(R) [3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、あるいはその互変異性体、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩を含んでいる組成物を治療的に有効な量だけ、その患者の症状が出ている眼球に1回分の用量として投与するステップを含んでおり、その症状が出ている眼球は、投与時間から少なくとも8時間、好ましくは10時間、より好ましくは12時間は基底ラインより低い眼圧を維持することを特徴としている。10

【0035】

本発明のさらに別の態様で、治療を必要としている患者の眼圧を低下させる方法が提供され、その方法は、エステル・プロドラッグ：(R) [3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、あるいはその互変異性体、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩を含んでいる組成物を治療的に有効な量だけ、その患者の症状が出ている眼球に、1日当たり1回か2回、好ましくは1日1回投与するステップを含んでおり、その症状が出ている眼球は、その日一日中は基底ラインより低い眼圧を維持することを特徴としている。20

【0036】

「プロドラッグ」という「代謝的に切断可能な誘導体」という表現と共にたびたび用いられているが、これは、例えば、血液中の加水分解によって、本発明による親化合物に *in vivo* で急速に変換される化合物形態を意味している。従って、プロドラッグとはその薬学的な作用を示す前に生体内変化させられてしまう基を有している化合物のことである。こうした基はそれを含んでいる化合物から *in vivo* で簡単に切断される部分を含んでおり、その化合物はその切断の後にも薬学的な活性な状態に留まるか、あるいは薬学的に活性な状態になる。こうした代謝的に切断可能な基はこの技術分野の開業医にはよく知られている1つのクラス（群）を形成している。それらには、アルカノイ（つまり、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、非置換あるいは置換炭素環式のアロイル（ベンゾイル、置換ベンゾイル、及び1-及び2-ナフトイルなど）、アルコキシカルボニル（エトキシカルボニルなど）、トリアルキルシリル（トリメチル-及びトリエチルシリルなど）、ジカルボン酸、と共に形成されているモノエステル類（サクシニルなど）、リン酸塩、硫酸塩、スルフォネート、スルフォニル、スルフィニルなどの基である。代謝的に切断可能な基を有する化合物は、その代謝可能な基の存在のおかげで親化合物に付与される可溶性や吸収速度が増大される結果として、これらの化合物がより改善された生体内利用可能性を示すという利点を有している (T. Higuchi and V. Sstellla, "Pro-drugs as Novel Delivery System", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Bioreversible Carriers in Drug Design", Edward B. Roche編集, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987)。3040

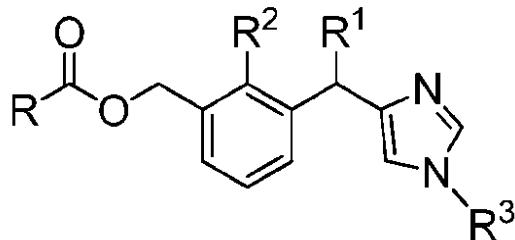
【0037】

1つの態様で、本発明は従って治療を必要としている対象者の眼圧を低下させる方法に関するものであり、その方法は、式Iの構造を有する化合物、その個々のエナンチオマー、その個々のジアステレオ異性体、その個々の水和物、その個々の溶媒化合物、その個々の結晶形態、その個々の異性体、その個々の互変異性体、あるいは薬学的に許容されるそ50

これらの塩を含む組成物を治療的に有効な量だけ投与するステップを含んでおり、

【0038】

【化8】



10

式I

この式で、

R¹はH又はC₁₋₃アルキルであり；

R²はH又はC₁₋₃アルキルであり；

R³はH又はC₁₋₁₀アルキル、ヘテロ環又はアリールであり；そして

RはC₁₋₁₀アルキル、ヘテロ環又はアリールである。

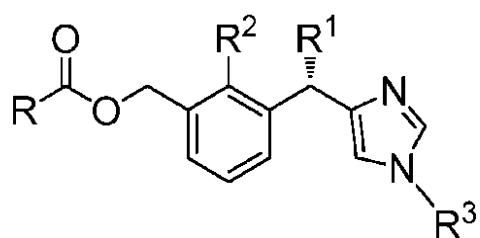
【0039】

1つの好ましい態様で、本発明は従って治療を必要としている対象者の眼圧を低下させる方法に関するものであり、その方法は、式IIの構造を有する化合物、その個々のエナンチオマー、その個々のジアステレオ異性体、その個々の水和物、その個々の溶媒和合物、その個々の結晶形態、その個々の異性体、その個々の互変異性体、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩を含む組成物を治療的に有効な量だけ投与するステップを含んでいる。
。

20

【0040】

【化9】



30

式II

この式で、

R¹はH又はC₁₋₃アルキルであり；

R²はH又はC₁₋₃アルキルであり；

R³はH又はC₁₋₁₀アルキル、ヘテロ環又はアリールであり；そして

RはC₁₋₁₀アルキル、ヘテロ環又はアリールである。

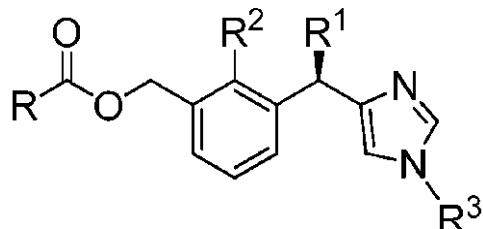
【0041】

40

別の態様で、本発明は従って治療を必要としている対象者の眼圧を低下させる方法に関するものであり、その方法は、式IIIの構造を有する化合物、その個々のエナンチオマー、その個々のジアステレオ異性体、その個々の水和物、その個々の溶媒和合物、その個々の結晶形態、その個々の異性体、その個々の互変異性体、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩を含む組成物を治療的に有効な量だけ投与するステップを含んでおり、

【0042】

【化10】



式 I I I

10

この式で、

R¹はH又はC₁₋₃アルキルであり；R²はH又はC₁₋₃アルキルであり；R³はH又はC₁₋₁₀アルキル、ヘテロ環又はアリールであり；そしてRはC₁₋₁₀アルキル、ヘテロ環又はアリールである。

【0043】

以下のパラグラフでは、本発明による化合物を構成する種々の化学的構成部分の定義を述べるが、これらの定義は、特に別の注記がない限り、本明細書と請求項全体を通じて同じように適用されることを意図している。

【0044】

20

「アルキル」という用語は、本明細書で使われる場合、直鎖あるいは分岐アルカンあるいはそれらの組み合わせを有し1-10個の炭素原子、好ましくは1-8個の炭素原子、より好ましくは1-4個の炭素原子を含んでいる飽和一価アルカン部分を含むものと定義されている。アルキル部分はオプションとして、アミノ基、アリール基、ハロゲンなどによって置換させることができる。アルキル鎖の1つのメチレン(-CH₂-)をカルボニル、-NH-、カルボキシル、アミド、硫黄、あるいは酸素と置き換えることができる。例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、neo-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、3-メチル-ブチル、2-アミノ-N-イソブチル・アセトアミド、イソブチル、t-ブチル、イソプロピル、エチルフェニル、メチルフェニル、2-アミノ-3-メチル-ブタンアミド-N-2-メチル-1-ブロピル、1-アミノ-2-メチル-ブロピル-1-イルなどがある。

30

【0045】

「ヘテロ環」という用語は、本明細書で使われる場合、芳香性あるいは非芳香性で構成要素が5-10の単環あるいは二環の環状構造で、OかNかSか又はその組み合わせから選択される少なくとも1つの炭素環構造を中断している原子あるいはその組み合わせを含んでいる。ヘテロ環は、オプションとしては、C₁₋₆アルキル、アミノ、ハロゲン、-O(C₁₋₆アルキル)、-OC(O)(C₁₋₆アルキル)、-C(O)O(C₁₋₆アルキル)、-NHC(O)(C₁₋₆アルキル)、-C(O)NH(C₁₋₆アルキル)、-S(C₁₋₆アルキル)基によって置換することができる。例としては、フリル、ピリジル、ピリミジル、チエニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、ベンゾフラニル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチエニル、イソベンゾフリル、ピラゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、カルバゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソオキサゾリル、キナゾリニル、ピリダジニル、シンノリリル、フタラジニル、キノキサリニル、キサンチニル、ヒポキサンチニル、ブテリジニル、5-アザシチジニル、5-アザウラシニル、トリアゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、及びピペラジニルなどである。

40

【0046】

「アリール」という用語は、本明細書で使われる場合、6-10の炭素原子を含む単環あるいは二環の環状構造で構成される芳香性炭化水素から、1つの水素原子を取り除くこ

50

とによって誘導される有機性構成部分と定義され、フェニルやナフチルが含まれる。アリール基はオプションとしては、 C_{1-6} アルキル、アミノ、ハロゲン、-O(C_{1-6} アルキル)、-OC(O)(C_{1-6} アルキル)、-C(O)O(C_{1-6} アルキル)、-NHC(O)(C_{1-6} アルキル)、-C(O)NH(C_{1-6} アルキル)、-S(C_{1-6} アルキル)基などによって置換することができる。例としてはフェニル、ナフチルなどがある。

【0047】

「H」という用語は、本明細書で使われる場合、水素原子を指す。

【0048】

「O」という用語は、本明細書で使われる場合、酸素原子を指す。

【0049】

「S」という用語は、本明細書で使われる場合、硫黄原子を指す。

10

【0050】

「N」という用語は、本明細書で使われる場合、窒素原子を指す。

【0051】

「アミノ」という用語は、本明細書で使われる場合、式-NH₂で示される基を指す。

【0052】

「アミド」という用語は、本明細書で使われる場合、式-C(O)NH-あるいは-NHC(O)-で示される基を指す。

【0053】

「ハロゲン」という用語は、本明細書で使われる場合、塩素、臭素、ヨウ素、あるいは弗素のうちの1つの原子を指す。

20

【0054】

「カルボニル」という用語は、本明細書で使われる場合、式-C=Oで示される基を指す。

【0055】

「カロボキシル」という用語は、本明細書で使われる場合、式-C(O)又は-OC(O)-で示される基を指す。

【0056】

通常、R¹はH又は C_{1-3} アルキルである。好ましいR¹は C_{1-3} アルキルである。最も好ましいR¹はメチルである。

30

【0057】

通常、R²はH又は C_{1-3} アルキルである。好ましいR²は C_{1-3} アルキルである。最も好ましいR²はメチルである。

【0058】

通常、R³はH、C又は C_{1-10} アルキル、ヘテロ環、又はアリールである。好ましいR³はH、フェニル、又は C_{1-10} アルキルである。最も好ましいR³はHである。

【0059】

通常、Rは C_{1-10} アルキル、ヘテロ環、又はアリールである。好ましいRはメチル、イソブチル、t-ブチル、イソプロピル、エチルフェニル、フェニル、2-アミノ-1-フェニルエチル、2-(2-アミノ-3-メチル-ブチリルアミノ)-2-メチル-プロピル-イル)、1-アミノ-2-メチル-プロピル-イル、及び2-(2-アミノ-アセチルアミノ)-2-メチル-プロピル-イルである。最も好ましいR基はt-ブチル、イソプロピルである。

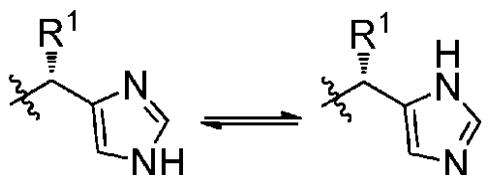
40

【0060】

「互変異性体」とは、本明細書で使われる場合、隣接する単結合と二重結合間の陽子の移行を意味している。互変異性体化プロセスは可逆的である。ここに述べられている化合物はその化合物の物理的特性の範囲内で互変異性体化を受ける可能性は有している。以下の例は、ここで述べられている化合物において起こり得る互変異性体化の例である。

【0061】

【化11】



【0062】

本発明による化合物は以下の物である。

イソ酪酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル エステル ; 10
 2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸 3 [(S) - 1 - (1H - イミダゾール4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル エステル ;
 酢酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル エステル ;
 安息香酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル エステル ;
 3 - メチル - 酪酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル エステル ;
 3 - メチル - プロピオン酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル エステル ; 20
 2 - アミノ - 3 - メチル酪酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル エステル ;
 2 - (2 - アミノ - 3 - メチルブチリルアミノ) - 3 - メチル - 酪酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル エステル ;
 2 - (2 - アミノ - アセチルアミノ) - 3 - メチル - 酪酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル エステル ;
 2 - アミノ - 3 - フェニル - プロピオン酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル エステル

【0063】

30

本発明による中間物は以下の物である。

イソ酪酸 3 - [(S) - 1 - (1 - イソブチリル - 1H - イミダゾール4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル エステル ;
 2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸 3 - [(S) - 1 - (1 - (2 , 2 - ジメチル - ブロピオニル) - 1H - イミダゾール4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル エステル ;
 酢酸 3 - [(S) - 1 - (1 - (1 - アセチル - イミダゾール4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル エステル ;
 安息香酸 3 - [(S) - 1 - (1 - ベンゾイル - 1H - イミダゾール4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル エステル ; 40
 3 - メチル酪酸 2 - メチル - 3 - { (S) - 1 - [1 - (3 - メチル - ブチリル) - 1H - イミダゾール4 - イル] - エチル } 1 - エチル - ベンジル エステル ;
 フェニル - プロピオン酸 2 - メチル - { 3 - (S) - 1 - [1 - (3 - メチル - ブチリル) - 1H - イミダゾール4 - イル] - エチル } 1 - エチル - ベンジル エステル ;
 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - 酪酸 - { 3 - (S) - 1 - [1 - (2 - t - ブトキシカルボニルアミド - 3 - メチル - ブチリル) - 1H - イミダゾール4 - イル] - エチル } - 2 - メチル - ベンゾイル エステル ;
 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - 酪酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル エステル ;
 2 - (2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - 3 - メチル

50

ル - 酪酸 3 - { (S) - 1 - [1 - (2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチリル) - 1 H - イミダゾール 4 - イル] - エチル } - 2 - メチル - ベンジル エステル ;

2 - (2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - 3 - メチル - 酪酸 3 - [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル エステル ;

2 - (2 - t - プトキシカルボニルアミノ - アセチルアミノ) - 3 - メチル - 酪酸 3 - [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル エステル ;

2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - プロピオン酸 3 [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル エステル 10

【 0 0 6 4 】

式 I 、式 II 、式 III の化合物及びその中間物のいくつかはそれらの構造内に少なくとも 1 つの立体中心を有している。この立体中心は (R) 及び (S) 構成内にも存在している場合があり、この (R) 及び (S) という表記は Pure Appli . Chem . (1976) , 45 , 11 - 13 に述べられている規則に従って用いられている。

【 0 0 6 5 】

本発明による化合物は異なった多相型形態で存在することができる。上の式には明確には示されていないが、こうした形態も本発明の範囲内に含むことを意図している。

【 0 0 6 6 】

式 I 、式 II 、式 III の化合物及びその塩は溶媒和物の形態でも存在でき、その溶媒和物も本発明の範囲内に含まれる。こうした溶媒和物には、例えば、水和物、アルコール和物などがある。

【 0 0 6 7 】

「薬学的に許容される塩」とは、上に示した化合物の上記の望ましい生物学的活性を保持しており、望ましくない毒性効果は最低限あるいはまったく示さない塩あるいは複合体を指している。本発明による「薬学的に許容される塩」は、式 I 、式 II 又は式 III の化合物が形成することができる治療的に活性であり、非毒性の塩基性又は酸性塩形状を含む。塩基としての遊離形態で発生する式 I 、式 II 又は式 III の化合物の酸付加塩形態は、その遊離塩基を、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸などの適切な無機酸で処理するか、あるいは、クエン酸、酢酸、シュウ酸、タルタル酸、こはく酸、リンゴ酸、フマル酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パルモイン酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレン・スルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、及びポリガラクツロン酸などの有機酸、及び、ナトリウム、カリウム、及びカルシウムなどのアルカリ性 - 及びアルカリ土類金属によって形成されるような塩基付加塩類によって処理することによって、得ることができる。(Handbook , of Pharmaceutical Salts , P . Heinrich Stahal & Camille G . Wermuth (eds) , Verlag Helvetica Chimica Acta Zurich , 2002 , 329 - 345) 30

【 0 0 6 8 】

これらの化合物はこの技術分野の当業者に公知の薬学的に許容される第 4 級塩としても投与することができ、この第 4 級塩は式 - NY⁺Z⁻ で示される第 4 級アンモニウム塩などであり、この式で Y はハロゲン、アルキル、あるいはベンジルであり、 Z は塩素、臭素、ヨウ素、 - O - アルキル、トルエンスルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、スルホン酸塩、リン酸塩、あるいはカルボン酸塩（例えば、フマル酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、シナモン酸塩、マンデル酸塩、ベンジル酸塩、及びジフェニル酢酸塩などの対イオンである）。

【 0 0 6 9 】

本発明の別の実施の形態で、薬学的に許容されるその基質中に本発明の化合物の少なく 50

とも1つを含んでいる医薬品組成物が提供される。「薬学的に許容される」という表現はその基質や希釈剤や賦形剤がその組成物内の他の成分と共存性があって、その受容者に対して有害ではないということを意味している。

【0070】

本発明による医薬品組成物は固体、溶液、乳剤、分散剤、パッチ、ミセル、リポソーム等の形状で使用することができ、得られる組成物は本発明による1つ以上の化合物を活性成分として、外用あるいは非経口的な使用に適した有機あるいは無機の基質あるいは賦形剤との混合状態で含んでいる。本発明の化合物は、錠剤やペレットやカプセルや座薬や溶液や乳剤や懸濁液やその他使用に適した形状で使用するために、例えば、通常の非毒性の薬学的に許容される基質と組み合わせることができる。使用可能な基質は、グルコース、ラクトース、アカシアの樹液、ジェラチン、マンニット、でんぶんペースト、マグネシウム・トリシリケート、タルク、コーンスターーチ、ケラチン、コロイド状シリカ、ポテトスターーチ、尿素、鎖の長さが中間程度のトリグリセリド、デキストラン、及び製剤を固体、準固体、あるいは液体形状で製造するのに使用に適しているその他の基質などである。さらに、補助的な、安定剤、増ちょう剤、発色剤、及び香料を用いることもできる。本発明による化合物は、それらの医薬品組成物中に薬効プロセスや疾病状態に応じて望ましい効果を生み出すのに十分な量で含まれる。10

【0071】

本発明による化合物を含んでいる医薬品組成物は、例えば、錠剤、トローチ、甘味入り錠剤、水性あるいは油性懸濁液、分散可能な粉末や顆粒、乳剤、固い又は柔らかいカプセル、又はシロップやエリキシル剤など、経口での使用に適した形状であってもよい。経口使用のための組成物は医薬品組成物の製造の分野で知られているいかなる方法を用いて作られてもよく、そうした組成物は医薬品的に見た目が良く口に合うような製剤を提供するために、サクロース、ラクトースあるいはサッカリンなどの甘味料、ペッパー・ミントやイチャク草やイチゴの油などの香料、発色剤及び保存剤で構成される群から選択される1つ以上の薬剤を含むことができる。用いられる賦形剤は、例えば、(1)炭酸カルシウムやラクトースやリン酸カルシウムやリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤、(2)コーンスターーチやポテトスターーチやアルギン酸などの造粒剤や分解剤、(3)トラガント・ゴムやコーンスターーチやジェラチンやアカシア樹液などの結合剤、そして(4)ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、あるいはタルクなどの潤滑剤であってよい。錠剤はコーティングしない状態でもよいし、胃腸系内での分解と吸収を遅らせてその作用を長時間にわたり維持するために公知の技術でコーティングしてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリンやジステアリン酸グリセリンなどの時間遅延剤を用いてもよい。いくつかの場合では、経口使用のための製剤は、その内部で、本発明による化合物が、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、あるいはカオリンなどの不活性固体希釈剤と混合されている固いジェラチン・カプセルの形状であってもよい。また、本発明の化合物が、その内部で、水やオイル媒体、例えば、ピーナッツ・オイルや液体パラフィンやオリーブ・オイルなどと混合されている柔らかいジェラチン・カプセルであってもよい。2030

【0072】

上記医薬品組成物は無菌で注射可能な懸濁液の形状であってもよい。この懸濁液は適切な分散剤あるいは加湿剤と懸濁剤を用いて公知の方法で製剤することができる。この無菌で注射可能な懸濁液は、例えば1,3-ブタンジオールに溶かした溶液など、非毒性で非経口的に受容可能な希釈剤あるいは溶剤内に溶かした無菌で注射可能な溶液あるいは懸濁剤であってもよい。溶媒あるいは懸濁媒体として無菌の不揮発性油が通常は用いられる。この目的のために、合成のモノ-あるいはジグリセリド、脂肪酸(オレイン酸を含む)、セサミ油などの天然の野菜オイル、ココナッツ油、ピーナッツ油、綿実油など、あるいはオレイン酸エチルなどの合成脂肪酸媒体などの無刺激性油を用いることができる。40

【0073】

本発明は、治療目的のための薬品を製造するための、式I、式II、あるいは式IIIで示される化合物、あるいは薬学的に許容されるその塩の使用も関している。本発明はま50

た、式Ⅰ、式Ⅱ、あるいは式Ⅲの一般式で示される化合物、あるいは薬学的に活性のあるその誘導体や塩が使用される治療応用を意図した薬品の製造方法にも関係している。

【0074】

個々の対象者は症状の重篤度において広い偏差を示すし、それぞれの薬剤もそれぞれ独特の治療特性を有しているので、個々の対象者に対して用いられる正確な投与方法と用量は医者の判断にゆだねられる。その患者に対しては、その化合物は、錠剤、液体、カプセル、粉末等いずれかの受容可能な形態で経口的に投与されるが、特にその患者が吐き気を感じるのであれば別の投与経路が必要になるであろう。こうした他の経路には、例外なく、経皮、非経口、皮下、鼻腔内、埋め込みステント経由、髄こう内、硝子体内、眼球への局所的処方、眼球の後ろ側、筋肉内、静脈内、及び直腸内の投与形態が含まれる。どの場合でも、投与される化合物の量は、その状態の重篤度、患者の年齢と体重、その患者の全体的な身体状態、その状態の原因、そして投与の経路を考慮して、医者によって決められる。さらに、それらの製剤は任意の時間にわたってのその活性化合物を遅延させたり、あるいは治療期間中の任意の期間に放出される薬品の量を慎重に制御するように設計される。

【0075】

[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、(S)[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、あるいは(R)[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、及びそれらの薬学的に許容される塩のエステル・プロドラッグは、点眼したり、直接注射したり、眼球の背後に適用するなどの異なった経路を通じて投与することができ、遅放出性ペレット、懸濁液、ゲル、あるいはこの技術分野で知られているいすれかの適切な薬剤投与システム(DDS)などの放出量を抑えた投与デバイスなど、薬効作用の長期持続性をさらに向上させる製剤を投与することもできる。局所投与が好ましいが、この化合物は、米国特許第7,931,909号に述べられているような眼球内埋め込み物で使用することもできる。この特許はここで触れたので、その内容全体が本明細書に組み込まれる。こうした生体適合性埋め込み物には[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、(S)[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、あるいは(R)[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノールのエステル・プロドラッグ、及び、眼球内により長い時間それらを放出し易くする[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、(S)[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、あるいは(R)[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノールのエストラル・プロドラッグと結合したポリマーがある。

【0076】

薬剤製品の眼科用製剤はこの技術分野ではよく知られており、例えば、米国特許出願公報第20050059583号、第20050277584号、米国特許第7,297,679号及び第20070015691号、及び米国特許第5,474,979号及び第6,582,718に述べられている。これらの特許はここで触れたので、その内容全体が本明細書に組み込まれる。[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、(S)[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、あるいは(R)[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノールのエストラル・プロドラッグは、米国特許第7,491,383 B2に開示されているような薬効増進成分と共に製剤化することができる。この特許はここで触れたので、その内容全体が本明細書に組み込まれる。

【0077】

10

20

30

40

50

本発明による1つの方法においては、眼圧が投与後少なくとも8時間は下げられる。

【0078】

本発明による1つの好ましい方法においては、眼圧が投与後少なくとも10時間は下げられる。

【0079】

本発明によるより好ましい方法においては、眼圧が投与後少なくとも12時間は下げられる。

【0080】

本発明による方法においては、少なくとも8時間、好ましくは少なくとも10時間、そしてより好ましくは12時間眼圧を低下させるために、1回分の用量として用いられる上記組成物は、薬学的に許容される媒体中に、重量ベースで0.0005-5%、好ましくは0.005-2%、より好ましくは0.05-2%の割合で、[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノールのエステル・プロドラッグを含んでいる。10

【0081】

本発明の別の態様で、本発明による方法においては、少なくとも8時間、好ましくは少なくとも10時間、そしてより好ましくは12時間眼圧を低下させるために、1回分の用量として用いられる上記組成物は、薬学的に許容される媒体中に、重量ベースで0.01-5%、好ましくは0.01-2%、より好ましくは0.05-2%の割合で、(S)[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノールのエステル・プロドラッグを含んでいる。20

【0082】

本発明の別の態様で、本発明による方法においては、少なくとも8時間、好ましくは少なくとも10時間、そしてより好ましくは12時間眼圧を低下させるために、1回分の用量として用いられる上記組成物は、薬学的に許容される媒体中に、重量ベースで0.01-5%、好ましくは0.01-2%、より好ましくは0.05-2%の割合で、(R)[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノールのエステル・プロドラッグを含んでいる。

【0083】

局所投与用に組成物を形成する場合は、その医薬品組成物は好ましくはpHを5.5-8.0の範囲、例えば約6.9として、水溶液として製剤化される。その組成物は、好ましくは局所投与に適した点眼液として製剤化される。正確な処方箋は医師の判断に任せられるが、好ましくは1日1回、双方の眼のそれぞれに1滴づつ、1-2回局所的に適用することが推奨される。本発明の方法において用いられる眼科用製剤での使用に望ましいと思われるその他の成分には、保存剤、溶剤、及び増粘剤、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム二水和物、塩化マグネシウム六水和物、ホウ酸及びホウ酸ナトリウム十水和物(緩衝剤として)及び純水である(Clinical Ocular Pharmacy By Jimmy D. Bartlett, Siret D. Janus, 2008, p266)。保存剤は使用中の微生物汚染を防ぐために必要である。適切な保存剤としては、安定化オキシクロロ複合体(Purate TMという商品名で市販されている)、安定化二酸化塩素、塩化ベンズアルコニウム、チメロサール、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチル・アルコール、エデト酸2ナトリウム、ソルビン酸、オナメールM、あるいは当業者に知られているその他の薬剤などがある(Review of Ophthalmology, June 2001, Robert Noecker, MD)。これらの保存剤の共通の副作用は炎症である。3040

【0084】

通常、本発明の方法で用いられる組成物の場合、保存剤の効果的な濃度は、重量ベースで、0.001%-1%の範囲、好ましくは0.01%-0.5%の範囲である。特に、安定化オキシクロロ複合体(Purite 登録商標)の場合は、0.001-0.0150

%の範囲である。

【0085】

本発明による化合物の成分の可溶性はその組成物に界面活性剤やその他の適切な助溶剤を加えることで促進される。こうした助溶剤には、ポリソルベート20、60及び80、プルロニック(Pluronic登録商標)F-68、F-84及びP-103、シクロデキストリン、ソルトル(Solutol)、あるいは、当業者に知られている他の薬剤などがある。通常、こうした洗剤は、重量ベースで、0.01% - 2%のレベルで用いられる。

【0086】

上記製剤の投与における偏差を少なくするためにも、その製剤の懸濁液や乳剤における成分の物理的な分離を減らすためにも、及び/又は、その他の何らかの意味でその製剤を改良するためにも、単純な水溶液の粘度以上に製剤の粘度を上げておくことは、活性化合物の眼球内への吸収を増大させるために望ましいことである。こうした増粘剤には、例えば、ポリビニル・アルコール、ポリビニル・ピロリドン、メチル・セルロース、ヒロドキシプロピル・メチルセルロース、ヒドロキシエチル・セルロース、カルボキシメチル・セルロース、ヒロドキシプロピル・セルロース、あるいは当業者に知られている他の薬剤がある。それらの薬剤は、通常は、重量ベースで、0.01%から2%の範囲で用いられる。

【0087】

以下の製剤は、緑内障に関連する眼圧亢進を治療するために局所的に使用される本発明の代表的な眼科用組成物である。1つの実施例で、[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、(S)[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、あるいは(R)[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノールのエステル・プロドラッグの遊離塩基が無菌蒸留水に溶解され、塩酸が加えられ、その化合物の塩酸塩がin situで形成された。この溶液をその溶液のpHが8.0になるまで、水酸化ナトリウムで滴定した。[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、(S)[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、あるいは(R)[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノールのエステル・プロドラッグの最終的な濃度は重量ベースで1%であった。別の実施例で、[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、(S)[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール、あるいは(R)[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノールのエステル・プロドラッグの遊離塩基をホウ酸、塩化ベンズアルコニウム及びグリセリンと共に無菌蒸留水に溶解させた。

【0088】

本発明において、1つの化合物あるいは複数の化合物について触れる場合、特に特定の異性体型についての言及がない限り、その可能な異性体型のそれぞれをその範囲に含むことを意図している。

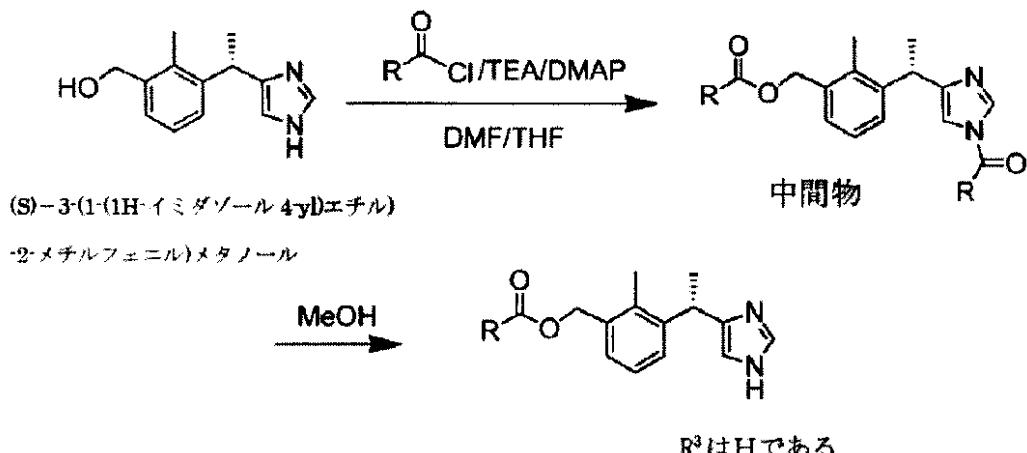
【0089】

本発明は、一般式I、II、IIIに示される構造を有する化合物を調製するためのプロセスにも関係している。以下に示す合成方式は本発明による化合物をいかにしてつくることができるかを図示している。当業者であれば、式I、II、あるいはIIIで示される範囲に含まれるいずれの化合物を合成するための以下の方程式も日常的に修正したり適応させたりすることはできるであろう。

(S)-[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノールのエステル・プロドラッグを合成するための全体的方式

【0090】

【化12】



【0091】

第1のステップで、(S)-[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール(CAS 189255-79-6)はN,N-ジメチル・ホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン(THF)、トリエチルアミン(TEA)、及び4-ジメチル・アミノピリジン(DMAP)の存在下で、望ましい塩化アシリルと反応することができる。抽出が通常に行われると、中圧液体クロマトグラフィ(MPLC)(0% - 40% 酢酸エチルをヘキサンに加えたもの)によって残留物を精製して、中間化合物をアモルファス状固体として発生させることができる。

20

【0092】

第2のステップで、最初の反応で得られた中間物はメタノール(MeOH)と反応することができる。MPLC(50% 酢酸エチルをヘキサンに加えて、次に、5% 7Nのアンモニア/メタノール/ジクロロメタンを加えたもの)によって残留物を精製して、その望ましい化合物を固体として発生させることができる。

【0093】

なお、上に述べた一般的な説明と以下に述べる詳細な説明は、例示的なもので説明のためだけのものであり、権利請求される発明を限定するものではない。本明細書で使われる場合、特に注記がない限り、単数表現は複数の場合もその意味範囲に含むものとする。

30

【0094】

本発明は薬学的に許容される同位体的に濃縮された化合物のすべてを含んでいる。本発明のいずれの化合物も、¹H(あるいはH)の代わりに重水素²H(あるいはD)とか¹²Cの代わりに¹³C濃縮物質を使用するなど、天然での比率より濃縮された、あるいはそれとは異なった1つ又は2つの同位体原子を含んでいる。窒素、酸素及び硫黄に関しても同様の置き換えを用いることができる。アイソトープ(同位体元素)の使用は、本発明の分析目的の態様と治療目的の態様で役に立つ可能性がある。例えば、重水素の使用は本発明の化合物の代謝(速度)を変えることにより、in vivoでの半減期を増大させてくれる可能性がある。これらの化合物は、同位体的に濃縮された試薬を使用で述べられた調製法によって調製することができる。

40

【0095】

以下の実施例は説明を目的とするだけのものであって、いかなる意味においても本発明を限定するものとみなされるべきではない。当業者であれば、本発明の精神と範囲から逸脱せずに、以下の実施例の変更や修正が可能であることは容易に理解するであろう。

【0096】

実施例で用いられている化合物のIUPAC名はACD 8版で一般化された。

【0097】

実施例において特に注記がない限り、それぞれの化合物の特徴づけは以下の方法に従つ

50

て行われる。

【0098】

NMRスペクトルは300MHzバリアンで記録され、室温で得られる。化学シフトは内部TMSあるいは残留溶媒信号のいずれかに対してPPM基準で与えられる。

【0099】

その合成についての説明がなされていないすべての試薬、溶剤、触媒はSigma-Aldrich、Fluka、Lancasterなどの化学品販売会社から購入されるものあるが、CASいくつかの登録番号が示されている知られている反応中間物は、以下のような公知の手順を用いて自社内で調製されたものである。通常、本発明の化合物はフラッシュ・カラム・クロマトグラフィで精製された。

10

【0100】

実施例の説明では、以下の略語が用いられている。

DCM	ジクロロメタン	
M e O H	メタノール	
C D ₃ O D	重水素化メタノール	
N H ₃	アンモニア	
N a ₂ S O ₄	硫酸ナトリウム	
D M F	N,N-ジメチルホルムアミド	
M g S O ₄	硫酸マグネシウム	
E t O A c	酢酸エチル	20
i-P r O H	イソプロパノール	
C D C l ₃	重水素化クロロホルム	
M P L C	中圧液体クロマトグラフィ	
D M F	ジメチルホルムアミド	
T E A	トリエチルアミン	
T H F	テトラヒドロフラン	
D M A P	4-ジメチルアミノピリジン	
R T	室温	
B o c-L-バリン	N-(t-ブチルカルボニル)-バリン	
B o c-グリシン	N-(t-ブチルカルボニル)グリシン	
B o c-L-フェニルアラニン	N-(t-ブチルカルボニル)-L-フェニルアラニン	30
H C l	塩酸	
H ₂ O	水	
E D C l	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	
N a H C O ₃	重炭酸ナトリウム	

【0101】

実施例1

中間物1

イソ酪酸 3-[(S)-1-(1-イソブチリル-1H-イミダゾール4-イル)-エチル]-2-メチル-
ベンジル・エステル

40

D M F (8m l) 及びT H F (50m l) に(S)-[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノール(1,34g,6.2mmol)を溶かした溶液に、T E A (3.5m l, 24.8mmol)、D M A P (780mg, 6.2mmol)及び塩化イソブチリル(2.18g, 20.5mmol)を加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌して、水で鎮静化してから、酢酸エチルで抽出した。結合した有機層を塩水で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥させてから、減圧下で濃縮

50

した。残留物をM P L C (ヘキサンに0% - 40%エチルを加えたもの)で精製して、固体としての中間物1を得た。

1 H - N M R (C D₃OD, ppm) : 1.15 (d, J = 7.03 Hz, 6H), 1.26 (d, 6H, J = 6.74 Hz), 1.56 (d, J = 7.03 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.58 (hept, J = 7.03 Hz, 1H), 3.34 (hept, J = 7.74 Hz), 1H), 4.42 (q, J = 7.03 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.07 - 7.10 (m, 2H), 7.12 - 7.15 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.35 (s, 1H)。

10

【0102】

中間物2 - 6は(S)-[3-(1-(1H-イミダゾール4-イル)エチル)-2-メチルフェニル]メタノールから開始して、実施例1で述べた方法と同様の方法で調製された。それぞれの場合に用いられた塩化アシリルとその結果を以下の表1に示す。

【0103】

【表1】

表1

中間物番号	IUPAC名	塩化アシル	1NMR(溶媒: δ ppm)	
2	2, 2-ジメチルプロピオニ酸 3-(S)-1-[1-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-1H-イミダゾール4-イル]-エチル}-2-メチルベンジル・エステル	塩化ビバロイル	(CD ₃ OD):1.19(s,9H), 1.42(s,9H), 1.56(d,J=7.03Hz,3H), 2.34(S,3H), 4.42(q,J=7.03Hz, 1H), 5.15(2,2H), 7.07-7.10(m, 2H), 7.12-7.15(m,1H), 7.33(s, 1H), 8.40(S, 1H)	10
3	酢酸 3-[(S) - 1 - (1 - アセチル - 1 H - イミダゾール4 - イル - エチル) - 2 - メチル - ベンジル - エステル	塩化アセチル	(CD ₃ OD):1.55 (d,J=7.03Hz, 3H), 2.05(s,3H), 2.33(s,3H), 2.58(3,3H), 4.39(q,J=7.03Hz, 1H), 5.15(s,2H), 7.07-7.10(m,2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.30(s, 1H), 8.29(s, 1H)	
4	安息香酸 3-[(S) - 1 - (1 - ベンジイル - 1 H - イミダゾール4 - イル - エチル) - 2 - メチル - ベンジル - エステル	塩化ベンジル	(CD ₃ OD):1.58 (d,J=7.03Hz, 3H), 2.43(s,3H), 4.46(q,J=7.03Hz, 1H), 5.41(s,2H), 7.11-7.18(m,2H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.42-7.50(m, 2H) 7.50-7.63(m,3H), 7.65-7.71(m,1H), 7.79(d,J=7.33Hz, 2H), 8.00 (d,J=7.33Hz, 2H), 8/09(S,1H)	20
5	3-メチル酪酸 2-メチル-3-{ (S) - 1 - [1 - (3-メチルブチリル) - 1 H - イミダゾール4-イル] - エチル} - ベンジル・エステル	塩化メチルブタノイル	(CD ₃ OD):0.91(d,J=6.44Hz, 6H), 1.01(d,J=6.44Hz,6H), 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.05 (hept, J=6.44 Hz, 1H), 2.15-2.25 (m, 3H), 2.33(S, 3H), 2.81 (d,J= 7.03Hz, 3H), 4.42(q, J=7.03Hz, 1H), 5.14 (S,2H), 7.09-7.19 (m, 3H), 7.28 (S,1H), 8.32 (S,1H)	30
6	3-フェニルプロピオニ酸 2-メチル-3-{ (S) - 1 - [1 - (3-フェニルプロピオニル) - 1 H - イミダゾール4-イル] - エチル} - ベンジル・エステル	塩化フェニルプロパノイル	(CD ₃ OD):1.52 (d,J=7.03Hz, 3H), 2.24(S,3H), 2.64(t, J=7.61Hz, 2H), 2.90(t,J=7.61Hz, 2H), 3.04(t, J=7.61Hz, 2H), 3.24(t,J=7.61Hz, 2H), 4.34 (q, J =7.03Hz, 1H), 5.13(S, 2H), 7.08-7.248(m, 14H), 8.25(S, 1H)	40

【0104】

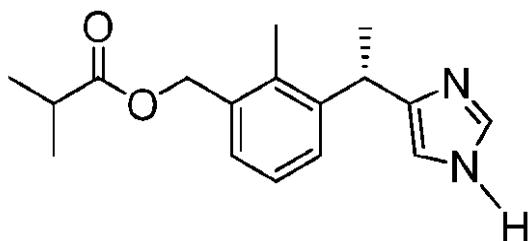
実施例2

化合物1

イソ酪酸 3-[(S) - 1 - (1 H - イミダゾール4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル

【0105】

【化13】



中間物 1 を M e O H (5 0 m l) に溶解して、その混合物を室温で 2 4 時間攪拌してから、減圧下で濃縮した。残留物を M C P L (5 0 % 酢酸エチルをヘキサンに加え、さらに 5 % ' 7 N NH₃) / M e O H / D C M を加えたもの) で精製して、化合物 1 を固体として得た。 10

¹H - N M R (C D₃OD : p p m) : 1 . 1 5 (d , J = 7 . 0 3 H z , 6 H) , 1 . 5 4 (d , J = 7 . 0 3 H z , 3 H) , 2 . 3 3 (s , 3 H) , 2 . 5 6 (h e p t , J = 7 . 0 3 H z , 1 H) , 4 . 4 2 (q , J = 7 . 0 3 H z , 1 H) , 5 . 1 5 (s , 2 H) , 6 . 7 0 (s , 1 H) , 7 . 0 7 - 7 . 1 0 (m , 2 H) , 7 . 1 2 - 7 . 1 5 (m , 1 H) , 7 . 5 5 (s , 1 H) 。 20

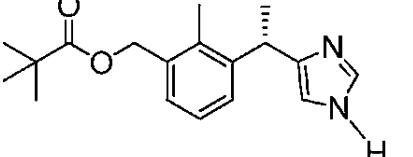
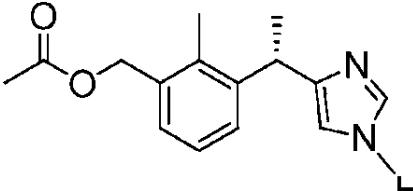
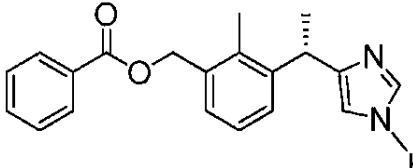
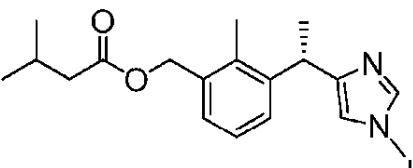
【0106】

本発明による化合物 2 - 6 は対応する中間物をメタノールと反応させることで、実施例 2 に述べた手順に従って調製された。その結果を表 2 に示す。

【0107】

【表2】

表2

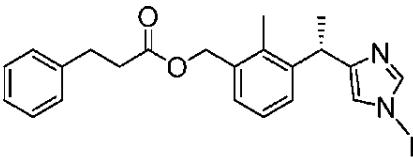
化合物番号	IUPAC名	中間物番号	1NMR (溶媒、δ ppm)
2	2, 2-ジメチルプロピオニ酸3-[(S)-1-(1-1H-イミダゾール4-イル)-エチル]-2-メチルベンジル・エステル 	2	(CD ₃ OD) : 1.19 (s, 9H), 1.54 (d, J=7.03 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.42 (q, J=7.03Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.55 (s, 1H)
3	酢酸 3-[(S)-1-(1-1H-イミダゾール4-イル)-エチル]-2-メチルベンジル・エステル 	3	(CD ₃ OD) : 1.54 (d, J = 7.03Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.42 (q, J = 7.03Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.55 (s, 1H)
4	安息香酸 3-[(S)-1-(1-1H-イミダゾール4-イル)-エチル]-2-メチルベンジル・エステル 	4	(CD ₃ OD) : 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.42 (q, J=7.03Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 2H), 8.0 (d, J=7.33Hz, 2H)
5	3-メチル酪酸 3-[(S)-1-(1-1H-イミダゾール4-イル)-エチル]-2-メチルベンジル・エステル 	5	(CD ₃ OD) : 0.93 (d, J=7.03Hz, 6H), 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.11 (d, J=7.03Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 4.42 (q, J=7.03Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.55 (s, 1H)

10

20

30

40

6	3 - フェニル - プロピオニ酸 3 - [(S) - 1 - (1 - 1H - イミダゾール4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル 	6	$(CD_3OD)_2$: 1.54 (d, $J = 7.03\text{Hz}$, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.65 (t, $J = 7.61\text{Hz}$, 2H), 2.91 (t, $J = 7.61\text{Hz}$, 2H), 4.40 (q, $J = 7.03\text{Hz}$, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.08 - 7.24 (m, 8H), 7.55 (s, 1H)
---	---	---	--

10

【0108】

実施例3

中間物7

2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - 酪酸 3 - { (S) - 1 - [1 - (2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチリル) - 1H - イミダゾール4 - イル] - エチル } - 2 - メチル - ベンジル・エステル

D M F (2 m l) と T H F (1 2 m l) に [3 - (1 - (1 H - イミダゾール4 - イル) エチル - 2 - メチルフェニル] メタノール (2 1 6 m g , 1 . 0 m m o l) を加えた溶液に、 E D C L (6 7 1 m g , 3 . 5 m m o l) 、 D M A P (4 2 7 m g , 3 . 5 m m o l) 及び B o c - L - バリン (6 5 1 m g , 3 . 0 m m o l) を加えた。この混合物を室温で 1 6 時間攪拌して、水で鎮静化して、酢酸エチルで抽出した。結合した有機層を水と塩水で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥して、減圧下で濃縮した。残留物をカラム・クロマトグラフィ (3 0 % 酢酸エチルをヘキサンに加えたもの) で精製して、中間物7を白い固体として得た。

20

1H - N M R (CD_3OD , p p m) : 0 . 8 5 - 1 . 0 1 (m , 1 2 H) , 1 . 2 0 - 1 . 4 8 (m , 1 8 H) , 1 . 5 6 (d , $J = 7 . 0 3 \text{Hz}$, 3 H) , 2 . 0 1 - 2 . 2 0 (m , 2 H) , 2 . 3 5 (s , 3 H) , 4 . 0 3 (m , 1 H) , 4 . 4 2 (q , $J = 7 . 0 3 \text{Hz}$, 1 H) , 4 . 6 0 - 4 . 6 5 (m , 1 H) , 5 . 1 5 - 5 . 2 9 (m , 2 H) , 7 . 1 0 - 7 . 2 0 (m , 2 H) , 7 . 2 0 - 7 . 2 5 (m , 1 H) , 7 . 3 3 (s , 1 H) , 8 . 4 4 (s , 1 H) 。

30

【0109】

実施例4

中間物8

2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - 酪酸 3 - [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル

中間物7 (6 0 0 m g , 0 . 9 8 m m o l) を 3 0 m l の M e O H に溶解したものから、実施例2で述べた手順に従って、表題の化合物を調製した。

40

1H - N M R (CD_3OD : p p m) : 0 . 8 5 - 0 . 9 5 (m , 6 H) , 1 . 4 2 (m , 9 H) , 1 . 5 4 (d , $J = 7 . 0 3 \text{Hz}$, 3 H) , 2 . 0 5 (m , 1 H) , 2 . 3 3 (s , 3 H) , 4 . 0 0 (d , $J = 6 . 1 5 \text{Hz}$, 1 H) , 4 . 4 0 (q , $J = 7 . 0 3 \text{Hz}$, 1 H) , 5 . 1 5 - 5 . 1 8 (m , 2 H) , 6 . 6 7 (s , 1 H) , 7 . 1 0 - 7 . 2 0 (m , 2 H) , 7 . 2 0 - 7 . 2 5 (m , 1 H) , 7 . 5 5 (s , 1 H) 。

【0110】

実施例5

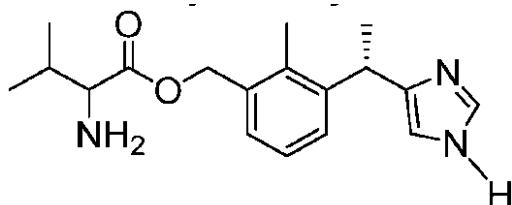
化合物7

50

2 - アミノ - 3 - メチル酪酸 3 - [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール 4 - イル] - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル

【0111】

【化14】



10

中間物 8 (390 mg , 0.94 mmol) に 4 N 塩酸をジオキサン (8 ml) に溶かしたものに加えた。結果として得られた溶液を室温で 4 時間攪拌して、次に、水で鎮静化して、水性飽和炭酸水素ナトリウムで中和して、クロロホルムに 25 % イソプロピル・アルコールを溶かしたもので抽出した。結合した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥して、減圧下で濃縮した。残留物をカラム・クロマトグラフィ (DCM に 5 % 7 N アンモニア / メタノールを溶かしたもの) で精製して、化合物 7 を白い固体として得た。

¹H - NMR (CD₃OD : ppm) : 0.85 - 8.0 (m , 12 H), 1.43 (S , 9 H), 1.55 (d , J = 7.03 Hz , 3 H), 1.97 (m , 1 H), 2.14 (hept , J = 6.60 Hz , 1 H), 2.35 (S , 3 H), 3.88 (d , J = 7.30 Hz , 1 H), 4.35 (d , J = 6.90 Hz , 1 H), 4.42 (d , J = 7.03 Hz , 1 H), 5.18 - 5.25 (m , 2 H), 6.67 (S , 1 H), 7.10 - 7.15 (m , 2 H), 7.17 - 7.20 (m , 1 H), 7.55 (S , 1 H)。

【0112】

実施例 6

中間物 9

2 - (2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - 3 - メチル - 酪酸 3 - { (S) - 1 - [1 - (2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチリル - 1 H - イミダゾール 4 - イル] - エチル } - 2 - メチル - ベンジル・エステル

30

化合物 7 (490 mg , 1.55 mmol) 、 Boc-L-バリン (1.01 g , 4.67 mmol) 、 EDC-L (1.04 g , 5.42 mmol) 及び DMAP (671 g , 1.55 mmol) から、実施例 3 で述べた手順に従って、表題の化合物を調製した。

¹H - NMR (CD₃OD : ppm) : 0.85 - 0.92 (m , 12 H), 1.43 (S , 9 H), 1.55 (d , J = 7.03 Hz , 3 H), 1.97 (m , 1 H), 2.14 (hept , J = 6.60 Hz , 1 H), 2.35 (S , 3 H), 3.88 (d , J = 7.30 Hz , 1 H), 4.35 (d , J = 6.90 Hz , 1 H), 4.42 (d , J = 7.03 Hz , 1 H), 5.18 - 5.25 (m , 2 H), 6.67 (S , 1 H), 7.10 - 7.15 (m , 2 H), 7.17 - 7.20 (m , 1 H), 7.55 (S , 1 H)。

40

【0113】

実施例 7

中間物 10

2 - (2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - 3 - メチル - 酪酸

3 - [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル

50

・エステル

実施例2で述べた手順に従って、中間物9(750mg, 1.05mmol)を30mlのメタノールに溶かしたものから、表題の化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD: ppm): 0.89(d, d, J=7.03Hz, 6H), 1.44(s, 9H), 1.54(d, J=7.33Hz, 3H), 2.14(hept, J=6.74Hz, 1H), 2.33(s, 3H), 3.74(s, 2H), 4.35-4.55(m, 2H), 5.20(s, 2H), 6.67(s, 1H), 7.10-7.17(m, 2H), 7.19-7.23(m, 1H), 7.56(s, 1H)。 10

【0114】

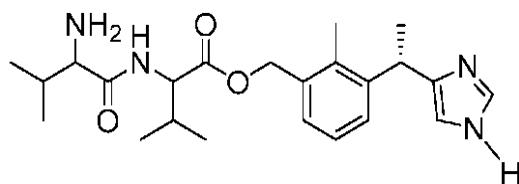
実施例8

化合物8

2-(2-アミノ-3-メチル-ブチリルアミノ)-3-メチル-酪酸 3-[(S)-1-(1H-イミダゾール4-イル)-エチル]-2-メチル-ベンジル・エステル

【0115】

【化15】



20

実施例5に述べた手順に従って、中間物10(450mg、0.87mmol)を8mlの4N 塩酸/ジオキサンに溶かしたものから、表題の化合物を調製した。

¹H-NMR(CD₃OD: ppm): 0.85(d, J=7.03Hz, 3H), 0.91(d, J=6.74Hz, 3H), 0.92(d, J=7.33Hz, 3H), 1.14(d, J=6.2Hz, 3H), 1.54(d, J=7.03Hz, 3H), 1.94(hept, J=5.2Hz, 1H), 2.14(hept, J=6.2Hz, 1H), 2.33(s, 3H), 3.18(d, J=5.2Hz, 1H), 4.34(d, J=6.2Hz, 1H), 4.42(q, J=7.03Hz, 1H), 5.21-5.26(m, 2H), 6.67(s, 1H), 7.10-7.15(m, 2H), 7.18-7.20(m, 1H), 7.55(s, 1H)。 30

【0116】

実施例9

中間物11

2-(2-t-ブトキシカルボニルアミノ-アセチルアミノ)-3-メチル-酪酸
3-[(S)-1-(1H-イミダゾール4-イル)-エチル]-2-メチル-ベンジル
・エステル

40

実施例3で述べた手順に従って、化合物8(405mg, 1.28mmol)、Boc-グリセリン(675mg, 3.86mmol)、EDC(859mg, 4.48mmol)、及びDMAP(547mg, 4.48mmol)から表題の化合物を得た。表題の化合物を、5% 7N アンモニア/メタノールをDCMに溶解したものを用いてカラム・クロマトグラフィによって精製した。

50

¹H - NMR (CD₃OD : ppm) : 0.89 (d, J = 6.74 Hz, 3 H), 0.91 (d, J = 6.74 Hz, 3 H), 1.55 (d, J = 7.30 Hz, 3 H), 2.14 (hept, J = 6.74 Hz, 1 H), 2.33 (S, 3 H), 4.73 (d, J = 5.90 Hz, 1 H), 4.42 (q, J = 7.03 Hz, 1 H), 5.20 - 5.25 (m, 2 H), 6.67 (S, 1 H), 7.10 - 7.12 (m, 2 H), 7.13 - 7.20 (m, 1 H), 7.55 (S, 1 H)。

【0117】

実施例 10

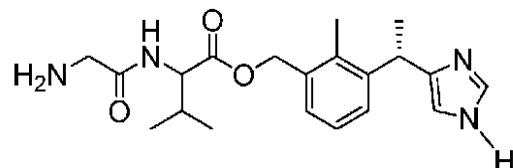
化合物 9

10

2 - (2 - アミノ - アセチルアミノ) - 3 - メチル酪酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル

【0118】

【化16】



20

実施例 5 で述べられた手順に従って、10 ml の 4 N 塩酸 / ジオキサンを用いて、中間物 11 (320 mg, 0.68 mmol) から表題の化合物を得た。

¹H - NMR (CD₃OD : ppm) : 0.89 (d, J = 6.74 Hz, 3 H), 0.91 (d, J = 6.74 Hz, 3 H), 2.14 (hept, J = 6.74 Hz, 1 H), 2.33 (S, 3 H), 4.37 (d, J = 5.90 Hz, 1 H), 4.42 (q, J = 7.03 Hz, 1 H), 5.20 - 5.25 (m, 2 H), 6.67 (S, 1 H), 7.10 - 7.12 (m, 2 H), 7.13 - 7.20 (m, 1 H), 7.55 (S, 1 H)

【0119】

30

実施例 11

中間物 12

2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - プロピオン酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル (S) - [3 - (1 - (1H - イミダゾール4 - イル) エチル) - 2 - メチルフェニル] メタノール (216 mg, 1.0 mmol), Boc-L-フェニルアラニン (795 mg, 3.0 mmol)、EDC (671 mg, 3.5 mmol)、及び DMAP (427 mg, 3.5 mmol) から、実施例 3 に述べた手順に従って、表題の化合物を調製した。中間物 12 は、35 - 100% 酢酸エチルをヘキサンに溶解したもののを用いて精製した。

40

¹H - NMR (CD₃OD : ppm) : 1.36 (S, 9 H), 1.55 (d, J = 7.03 Hz, 3 H), 2.28 (S, 3 H), 2.85 - 2.95 (m, 1 H), 3.05 - 3.11 (m, 1 H), 4.38 (m, 1 H), 4.40 (q, J = 7.03 Hz, 1 H), 5.17 (S, 2 H), 6.69 (S, 1 H), 7.08 - 7.24 (m, 8 H), 7.55 (S, 1 H)。

【0120】

実施例 12

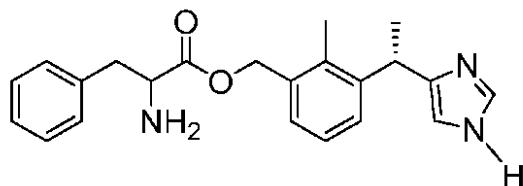
化合物 10

50

2 - アミノ - 3 - フェニル - プロピオン酸 3 - [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル

【 0121 】

【 化 17 】



10

実施例 5 で述べられた手順に従って、8mlの4N塩酸 / ジオキサンを用いて、中間物12(240mg, 0.52mmol)から表題の化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD: ppm): 1.54 (d, J = 7.03 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.73 (t, J = 6.40 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.03 Hz, 1H), 5.13-5.18 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.08-7.12 (m, 5H), 7.13-7.22 (m, 3H), 7.55 (s, 1H)。

【 0122 】

以下のアッセイは、本発明による化合物の効力と選択性を実証するために行われたものである。

20

【 0123 】

実施例 13

用いられた実験動物は正常血圧の雄のダッチ - ベルトした、生後 6 か月以上のウサギであった (M y t l e ' s R a b b i t r y) (n = 4 / 化合物 / 用量スクリーン) pH 5.5 の 1 % ポリソルベート内で完全に加水分解した時に 0.15 % あるいは 0.3 % の活性代謝物を生じる薬品製剤の単一用量 (50 μg) をほぼ 0700 時に右眼 (措置した眼) にピペットで局所的に投与した。それらのウサギの IOP (措置した側と措置しなかった側の眼) を、局所点眼投与の直前と、投与から 0.5、1、2、3、4、6 及び 8 時間後に測定した。点眼液投与時 (0 時) での IOP を基底値として用いた。トノメトリック測定を開始する前に、0.05 % プロパラカイン (50 μl) をそれぞれの眼に投与した。トノメトリック IOP 測定は Mentor Pneumontonmeter を用いて行われた。さらに、すべての研究は遮蔽して行われた。それぞれのウサギに対して、投与と次の投与の間に少なくとも 1 週間のウォッシュ・アウト時間が設定された。すべての動物に対して、実験の全期間を通じて、鎮静作用、眼球刺激、及び瞳孔直径に関する検査が行われた。

30

【 0124 】

本発明の化合物と IOP 実験から集められたデータのすべては、プロドラッグ : イソ酪酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステルが、テストされた濃度で、アルファガン (A l p h a g a n) P (登録商標) と等しいか比肩されうる IOP 低減効果を有しており、アルファガン (A l p h a g a n) P (登録商標) より長い眼圧靈験効果を有することを示している。

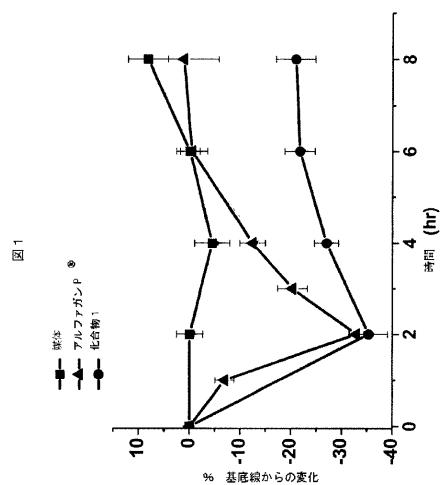
40

【 0125 】

実施例 14

この例は、イソ酪酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル含有組成物の眼圧低減効果を偽薬と比較して示している。イソ酪酸 3 - [(S) - 1 - (1H - イミダゾール 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - ベンジル・エステル含有組成物で措置したサルの眼圧は最大 24 時間、低下傾向を維持する。

【図1】



フロントページの続き

(74)代理人 100093300
弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信

(74)代理人 100156982
弁理士 秋澤 慶

(72)発明者 ディバス モハメド アイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92677 ラグナ ニゲル ニゲル ヴィスタ 2887
1

(72)発明者 チョウ ケン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92657 ニューポート コースト タイダル サーフ
20

(72)発明者 ドネッコ ジョン イー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92629 ダナ ポイント ペキート ドライヴ 340
41

(72)発明者 ガースト マイケル イー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92660 ニューポート ビーチ ラケタ ドライヴ 2
627

(72)発明者 ジル ダニエル ダブリュ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92625 コロナ デル マル ポイント デル マル
2541

(72)発明者 ワン リーミン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92612 アーヴィン トリニティー 16

審査官 鈴木 理文

(56)参考文献 国際公開第2010/093930 (WO, A1)
国際公開第2009/089132 (WO, A1)
国際公開第2010/091209 (WO, A1)
特表2008-514601 (JP, A)
特表2007-505113 (JP, A)
特表2013-540749 (JP, A)
Curr. Top. Med. Chem., 2007年, Vol.7 No.2, pp.163-186
Drug Metab. Rev., 1998年, Vol.30 No.4, pp.787-807
Adv. Drug Deliv. Rev., 1989年, Vol.3, pp.1-38

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 31 / 4174

A 61 P 27 / 02

J ST Plus / J MED Plus / J ST 7580 (J Dream III)

Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)