

R^1 、 R^2 、および R^3 は、相互に独立して、水素、(C₁～C₆)アルキル、または(C₁～C₆)アルコキシであり、

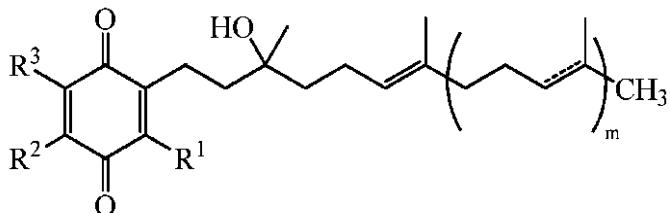
m は0～12(両端含む)の整数であり、ここで、各単位は同一であるか、または異なるものである)

の化合物またはそのヒドロキノン形態、あるいはその任意の立体異性体、立体異性体の混合物、水和物もしくは溶媒和物(但し、該1つ以上の化合物は-トコトリエノールキノンでも、-トコトリエノールキノンでも、-トコトリエノールキノンでも、-トコトリエノールキノンでも、それらの対応するヒドロキノン形態でもない)を含む、組成物。

【請求項2】

前記組成物が、眼科的に有効な量の1つ以上の式I-a:

【化8】



式 I-a

(式中、

破線で示した結合が二重結合または単結合であり、

R^1 、 R^2 、および R^3 は、相互に独立して、水素、(C₁～C₆)アルキル、または(C₁～C₆)アルコキシであり、

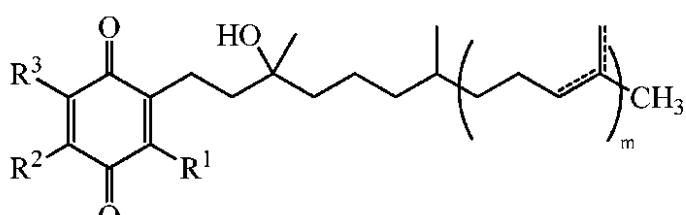
m は0～12(両端含む)であり、ここで、各単位は同一であるか、または異なるものである)

の化合物またはそのヒドロキノン形態、あるいはその任意の立体異性体、立体異性体の混合物、水和物もしくは溶媒和物(但し、該1つ以上の化合物は-トコトリエノールキノンでも、-トコトリエノールキノンでも、-トコトリエノールキノンでも、-トコトリエノールキノン、それらの対応するヒドロキノン形態でもない)を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記組成物が、眼科的に有効な量の1つ以上の式I-c:

【化9】



式 I-c

(式中、

破線で示した結合は二重結合または単結合であるが、但し、破線で示した結合は同一単位内で両方が二重結合であることはなく、さらに、但し、少なくとも1つの結合が二重結合であるものとし、;

R^1 、 R^2 、および R^3 は、相互に独立して、水素、(C₁～C₆)アルキル、または(C₁～C₆)アルコキシであり、 m は0～12(両端含む)の整数であり、ここで、各単位は同一であるか、または異なるものである)

の化合物またはそのヒドロキノン形態、あるいはその任意の立体異性体、立体異性体の混

合物、水和物もしくは溶媒和物を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記 1 つ以上の化合物がキノンである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

薬学的に許容され得るビヒクルをさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

眼科的に許容され得るビヒクルをさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記組成物は、経口投与されるものである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記組成物は、局所投与されるものである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記組成物は、点眼薬または洗浄液にて局所投与されるものである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記組成物は、眼周囲に投与されるものである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記組成物は、眼内投与されるものである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記眼の障害が、遺伝性ミトコンドリア病；レーバー遺伝性視神経症（LHON）、優性遺伝性視神経萎縮（DOA）、慢性進行性外眼筋麻痺症（CPEDO）；脊髄小脳性運動失調（SCA）（マシャド・ジョセフ病とも呼ばれる）；リー症候群；フリードライヒ運動失調（FRDA）；脳症、ラクトアシドーシス、および脳卒中を伴うミトコンドリアミオパシー（MELAS）；赤色ぼろ線維を伴うミオクローヌス癲癇（MERRF）；キーンズ・セイラー症候群（KSS）；オーバーラップ症候群；コエンザイムQ10（CoQ10）欠乏症；複合体I欠乏症；複合体II欠乏症；複合体III欠乏症；複合体IV欠乏症；および複合体V欠乏症からなる群から選択される障害に関連する、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記眼の障害が、レーバー遺伝性視神経症（LHON）；優性遺伝性視神経萎縮（DOA）；および慢性進行性外眼筋麻痺症（CPEDO）からなる群から選択される障害に関連する、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記眼の障害が、フリードライヒ運動失調（FRDA）；脳症、ラクトアシドーシス、および脳卒中を伴うミトコンドリアミオパシー（MELAS）；赤色ぼろ線維を伴うミオクローヌス癲癱（MERRF）；リー症候群；キーンズ・セイラー症候群（KSS）；およびオーバーラップ症候群からなる群から選択される障害に関連する、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記眼の障害が、神経変性疾患；パーキンソン病；アルツハイマー病；筋萎縮性側索硬化症（ALS）；運動ニューロン疾患；ハンチントン病；年齢関連疾患；緑内障；網膜外側の障害、黄斑変性、加齢性黄斑変性、および若年性黄斑変性からなる群から選択される障害に関連する、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

前記眼の障害が、糖尿病性網膜症；進行性核上性麻痺（PSP）；パーキンソン様疾患；シャルコー・マリー・トゥース病；ムコ多糖沈着症；副腎白質ジストロフィ；ニーマン・ピック病；クラッベ病；ペリツェーウス・メルツバッヒャー病；および浮腫、ヒプサルスミア、および視神経萎縮を伴う進行性脳症（PEHO）からなる群から選択される障害に関連する、請求項1～11のいずれか一項に記載の組成物。

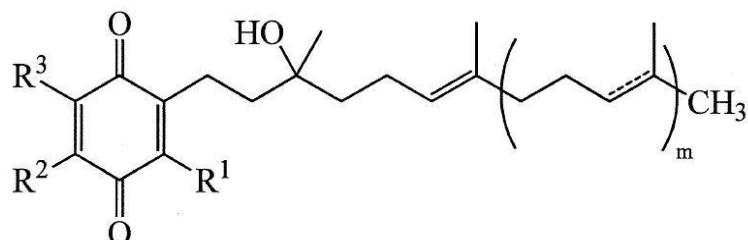
【請求項17】

前記眼の障害が、網膜虚血、外傷に関連する急性網膜症、術後合併症、レーザー療法（光力学療法（PDT）が含まれる）に関連する損傷、外傷性視神経障害（TON）、外科用光誘導性医原性網膜症に関連する損傷、角膜移植に関連する損傷、および眼細胞の幹細胞移植に関連する障害からなる群から選択される外傷に関連する、請求項1～11のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項18】

式：

【化11】



（式中、

破線で示した結合は、二重結合または単結合であり、

R¹、R²、およびR³は、相互に独立して、水素、(C₁～C₆)アルキル、または(C₁～C₆)アルコキシであり、

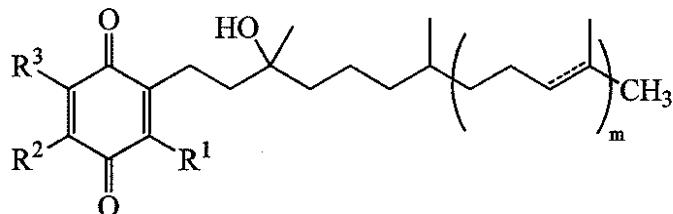
mは0～12（両端含む）の整数であり、ここで、各単位は同一であるか、または異なるものである）

の化合物、またはそのヒドロキノン形態、あるいはその任意の立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、代謝産物、塩、結晶形態、非結晶形態、水和物もしくは溶媒和物（但し、該化合物は、-トコトリエノールキノンでも、-トコトリエノールキノンでも、-トコトリエノールキノンでも、-トコトリエノールキノンでも、2-[(6E, 10E, 14E, 18E, 22E, 26E, 30E, 34E) - 3 - ヒドロキシ - 3, 7, 11, 15, 19, 23, 27, 31, 35, 39 - デカメチル - 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38 - テトラコンタノナエン - 1 - イル] - 5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 2, 5 - シクロヘキサジエン - 1, 4 - ジオンでも、2 - (3 - ヒドロキシ - 3, 7, 11, 15, 19, 23, 27 - ヘプタメチル - 6, 10, 14, 18, 22, 26 - オクタコサヘキサエニル) - 5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - p - ベンゾキノンまたはそのイソトポログでも、2 - (3 - ヒドロキシ - 3, 7 - ジメチルオクタ - 6 - エン - 1 - イル) - 3, 5, 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2, 5 - ジエン - 1, 4 - ジオンでも、5 - (3 - ヒドロキシ - 3, 7, 11 - トリメチルドデカ - 6, 10 - ジエン - 1 - イル) - 2, 3 - ジメチルシクロヘキサ - 2, 5 - ジエン - 1, 4 - ジオンでも、それらの対応するヒドロキノン形態でもないものとする）。

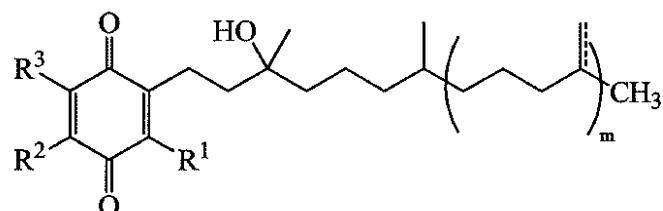
【請求項19】

式：

【化12】



または



(式中、破線で示した結合は、あらゆる場合で、二重結合または単結合であるが、但し、少なくとも1つの結合が二重結合であるものとし、

R¹、R²、およびR³は、相互に独立して、水素、(C₁~C₆)アルキル、または(C₁~C₆)アルコキシであり、

mは0~12(両端含む)の整数であり、ここで、各単位は同一であるか、または異なるものである)

の化合物、またはそのヒドロキノン形態、あるいは、その任意の立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、代謝産物、塩、結晶形態、非結晶形態、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項20】

以下:

2-(3-ヒドロキシ-3,7-ジメチルオクタ-6-エン-1-イル)-5,6-ジメトキシ-3-メチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン;
 2-(3-ヒドロキシ-3,7,11-トリメチルドデカ-6,10-ジエン-1-イル)-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン;
 2-(3-ヒドロキシ-3,7,11-トリメチルドデカ-6-エン-1-イル)-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン;
 2-(3-ヒドロキシ-3,7,11-トリメチルドデカ-6,10-ジエン-1-イル)-5,6-ジメトキシ-3-メチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン;
 2-(3-ヒドロキシ-3,7,11-トリメチルドデカ-6-エン-1-イル)-5,6-ジメトキシ-3-メチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン;
 2-(3-ヒドロキシ-3,7,11-トリメチルドデカ-6-エン-1-イル)-5,6-ジメトキシ-3-メチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン;
 2-(3-ヒドロキシ-3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-6,10,14-トリエン-1-イル)-5,6-ジメトキシ-3-メチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン;
 2-(3-ヒドロキシ-3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-6-エン-1-イル)-5,6-ジメトキシ-3-メチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン;
 5-(3-ヒドロキシ-3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-6,10,14-トリエン-1-イル)-2,3-ジメトキシシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン;
 2,3-ジエチル-5-(3-ヒドロキシ-3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-6-メチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン;

2 - (3 - ヒドロキシ - 3 , 7 , 11 , 15 - テトラメチルヘキサデカ - 6 , 10 , 14 - トリエン - 1 - イル) - 5 , 6 - ジイソプロピル - 3 - メチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;

5 - (3 - ヒドロキシ - 3 , 7 , 11 , 15 , 19 , 23 - ヘキサメチルテトラコサ - 6 , 10 , 14 , 18 , 22 - ペンタエン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジメトキシシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;

2 - (3 - ヒドロキシ - 3 , 7 , 11 , 15 , 19 , 23 - ヘキサメチルテトラコサ - 6 , 10 , 14 , 18 , 22 - ペンタエン - 1 - イル) - 5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;

2 - (3 - ヒドロキシ - 3 , 7 , 11 , 15 , 19 , 23 - ヘキサメチルテトラコサ - 6 - エン - 1 - イル) - 5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;

2 - (3 - ヒドロキシ - 3 , 7 , 11 , 15 , 19 , 23 - ヘキサメチルテトラコサ - 6 , 10 , 14 , 18 , 22 - ペンタエン - 1 - イル) - 3 , 5 , 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;

5 - (3 - ヒドロキシ - 3 , 7 , 11 , 15 , 19 , 23 - ヘキサメチルテトラコサ - 6 , 10 , 14 , 18 , 22 - ペンタエン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;

2 - (3 - ヒドロキシ - 3 , 7 , 11 , 15 , 19 , 23 , 27 , 31 , 35 - ノナメチルヘキサトリアコンタ - 6 , 10 , 14 , 18 , 22 , 26 , 30 , 34 - オクタエン - 1 - イル) - 3 , 5 , 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;

2 - (3 - ヒドロキシ - 3 , 7 , 11 , 15 , 19 , 23 , 27 , 31 , 35 - ノナメチルヘキサトリアコンタ - 6 , 10 , 14 , 18 , 22 , 26 , 30 , 34 - オクタエン - 1 - イル) - 5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;

5 - (3 - ヒドロキシ - 3 , 7 , 11 , 15 , 19 , 23 , 27 , 31 , 35 - ノナメチルヘキサトリアコンタ - 6 , 10 , 14 , 18 , 22 , 26 , 30 , 34 - オクタエン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジメトキシシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;

2 - (3 - ヒドロキシ - 3 , 7 , 11 , 15 , 19 , 23 , 27 , 31 , 35 - ノナメチルヘキサトリアコンタ - 6 , 10 - ジエン - 1 - イル) - 5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;

2 - (3 - ヒドロキシ - 3 , 7 , 11 , 15 , 19 , 23 , 27 , 31 , 35 - ノナメチルヘキサトリアコンタ - 6 , 10 - ジエン - 1 - イル) - 3 , 5 , 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;

2 - (3 - ヒドロキシ - 3 , 7 , 11 , 15 - テトラメチルヘキサデカ - 14 - エン - 1 - イル) - 3 , 5 , 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;

2 - (3 - ヒドロキシ - 3 , 7 , 11 , 15 - テトラメチルヘキサデカ - 15 - エン - 1 - イル) - 3 , 5 , 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;

およびそれらのヒドロキノン形態

からなる群から選択される化合物、またはその任意の立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、代謝産物、塩、結晶形態、非結晶形態、水和物もしくは溶媒和物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0153

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0153】

上記の全ての製剤および方法について、組成物を、必要に応じて、そのキノン形態の代

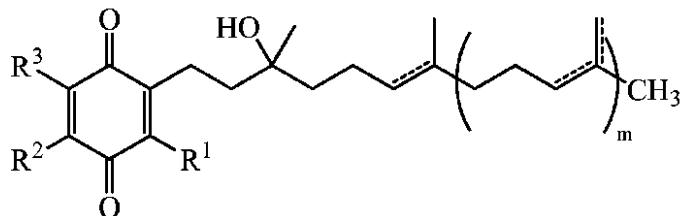
わりにその還元形態（ヒドロキノン形態）で使用することができる。上記の製剤および実施形態のいずれかでは、上記化合物の還元形態を使用する場合、その化合物は、-トコトリエノールヒドロキノンでも、-トコトリエノールヒドロキノンでも、-トコトリエノールヒドロキノンでも、-トコトリエノールヒドロキノンでもない。

本発明の好ましい実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目1）

患者において眼の障害を予防、軽減、改善、または処置するか、あるいは該患者の視力喪失の進行を停止させるか、または視力喪失を逆転させるための製剤であって、ここで、該製剤が、眼科的に有効な量の1つ以上の式I：

【化7】



式 I

（式中、

破線で示した結合の各存在は、相互に独立して、二重結合または単結合であり得るが、但し、少なくとも1つの結合が二重結合であり、

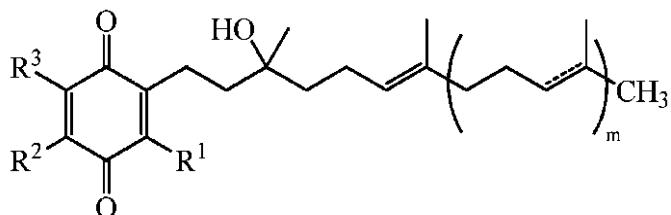
R¹、R²、およびR³は、相互に独立して、水素、(C₁～C₆)アルキル、または(C₁～C₆)アルコキシであり、

mは0～12（両端含む）の整数であり、ここで、各単位は同一であっても異なっていてもよい）のキノンもしくはその混合物（但し、該化合物（複数可）は-トコトリエノールキノンでも、-トコトリエノールキノンでも、-トコトリエノールキノンでも、-トコトリエノールキノンでもない）、または、その任意の立体異性体、立体異性体の混合物、水和物もしくは溶媒和物を含む、製剤。

（項目2）

前記製剤が、眼科的に有効な量の1つ以上の式I-a：

【化8】



式 I-a

（式中、

破線で示した結合が二重結合または単結合であり得、

R¹、R²、およびR³は、相互に独立して、水素、(C₁～C₆)アルキル、または(C₁～C₆)アルコキシであり、

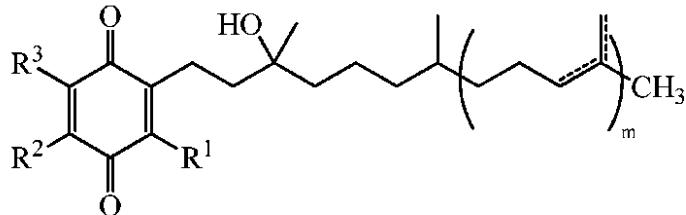
mは0～12（両端含む）であり、ここで、各単位は同一であっても異なっていてもよい）のキノンもしくはその混合物（但し、該化合物（複数可）は-トコトリエノールキノンでも、-トコトリエノールキノンでも、-トコトリエノールキノンでも、-トコトリエノールキノンでもない）、または、その任意の立体異性体、立体異性体の混合物、水和物もしくは溶媒和物を含む、患者において眼の障害を予防、軽減、改善、または処置

するか、該患者の視力喪失の進行を停止させるか視力喪失を逆転させるための項目 1 に記載の製剤。

(項目 3)

前記製剤が、眼科的に有効な量の 1 つ以上の式 I - c :

【化 9】



式 I-c

(式中、

破線で示した結合は二重結合または単結合であり得るが、但し、破線で示した結合は同一単位内で両方が二重結合であることはなく、さらに、但し、少なくとも 1 つの結合が二重結合であるものとし、；

R¹、R²、およびR³は、相互に独立して、水素、(C₁ ~ C₆)アルキル、または(C₁ ~ C₆)アルコキシであり、mは0 ~ 12(両端含む)の整数であり、ここで、各単位は同一であっても異なっていてもよい)のキノンもしくは混合物、または、その任意の立体異性体、立体異性体の混合物、水和物もしくは溶媒和物を含む、患者において眼の障害を予防、軽減、改善、または処置するか、該患者の視力喪失の進行を停止させるか視力喪失を逆転させるための項目 1 に記載の製剤。

(項目 4)

薬学的に許容され得るビヒクルをさらに含む、項目 1 に記載の製剤。

(項目 5)

眼科的に許容され得るビヒクルをさらに含む、項目 1 に記載の製剤。

(項目 6)

患者における眼の障害を予防、軽減、改善、または処置するか、該患者の視力喪失の進行を停止させるか視力喪失を逆転させるための方法であって、それを必要とする患者に、眼科的に有効な量の 1 つ以上の項目 1 に記載の式 I のキノンを含む製剤を投与する工程を含む、方法。

(項目 7)

前記製剤を経口投与する、項目 6 に記載の方法。

(項目 8)

前記製剤を局所投与する、項目 6 に記載の方法。

(項目 9)

前記眼用製剤を点眼薬または洗浄液にて局所投与する、項目 6 に記載の方法。

(項目 10)

前記製剤を眼周囲に投与する、項目 6 に記載の方法。

(項目 11)

前記製剤を眼内投与する、項目 6 に記載の方法。

(項目 12)

前記経口製剤が薬学的に許容され得るビヒクルをさらに含む、項目 7 に記載の方法。

(項目 13)

前記局所製剤が眼科的に許容され得るビヒクルをさらに含む、項目 8 に記載の方法。

(項目 14)

前記眼の障害が、遺伝性ミトコンドリア病；レーバー遺伝性視神経症 (LHON)、優性遺伝性視神経萎縮 (DOA)、慢性進行性外眼筋麻痺症 (CPED)；脊髄小脳性運動失

調（S C A）（マシャド・ジョセフ病とも呼ばれる）；リー症候群；フリードライヒ運動失調（F R D A）；脳症、ラクトアシドーシス、および脳卒中を伴うミトコンドリアミオパシー（M E L A S）；赤色ぼろ線維を伴うミオクローヌス癲癇（M E R R F）；キーンズ・セイラー症候群（K S S）；オーバーラップ症候群；コエンザイムQ 10（C o Q 10）欠乏症；複合体I欠乏症；複合体II欠乏症；複合体III欠乏症；複合体IV欠乏症；および複合体V欠乏症に関連する、項目6に記載の方法。

（項目15）

前記眼の障害が、レーバー遺伝性視神経症（L H O N）；優性遺伝性視神経萎縮（D O A）；および慢性進行性外眼筋麻痺症（C P E O）に関連する、項目14に記載の方法。

（項目16）

前記眼の障害が、フリードライヒ運動失調（F R D A）；脳症、ラクトアシドーシス、および脳卒中を伴うミトコンドリアミオパシー（M E L A S）；赤色ぼろ線維を伴うミオクローヌス癲癇（M E R R F）；リー症候群；キーンズ・セイラー症候群（K S S）；およびオーバーラップ症候群に関連する、項目14に記載の方法。

（項目17）

前記眼の障害が、神経変性疾患；パーキンソン病；アルツハイマー病；筋萎縮性側索硬化症（A L S）；運動ニューロン疾患；ハンチントン病；年齢関連疾患；緑内障；網膜外側の障害、黄斑変性、加齢性黄斑変性、および若年性黄斑変性に関連する、項目6に記載の方法。

（項目18）

前記眼の障害が、糖尿病性網膜症；進行性核上性麻痺（P S P）；パーキンソン様疾患；シャルコー・マリー・トゥース病；ムコ多糖沈着症；副腎白質ジストロフィ；ニーマン-ピック病；クラッベ病；ペリツェーウス・メルツバッヒャー病；および浮腫、ヒプサルスニア、および視神経萎縮を伴う進行性脳症（P E H O）に関連する、項目6に記載の方法。

（項目19）

前記眼の障害が、網膜虚血、外傷に関連する急性網膜症、術後合併症、レーザー療法（光力学療法（P D T）が含まれる）に関連する損傷、外傷性視神経障害（T O N）、外科用光誘導性医原性網膜症に関連する損傷、角膜移植に関連する損傷、および眼細胞の幹細胞移植に関連する障害から選択される外傷に関連する、項目6に記載の方法。