

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-513262

(P2010-513262A)

(43) 公表日 平成22年4月30日(2010.4.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 1
<b>C 0 7 D 495/04 (2006.01)</b>	C 0 7 D 495/04 1 1 1	4 C 0 7 2
<b>C 0 7 D 513/04 (2006.01)</b>	C 0 7 D 495/04 C S P	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 31/382 (2006.01)</b>	C 0 7 D 513/04 3 7 1	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/542 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/382	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 68 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-540886 (P2009-540886)	(71) 出願人	398034032
(86) (22) 出願日	平成19年12月3日 (2007.12.3)		ニコックス エス エイ
(85) 翻訳文提出日	平成21年8月10日 (2009.8.10)		フランス、06560 ソフィア アンテ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2007/003856		ィポリス-ヴァルボンヌ、ルート デ ド
(87) 国際公開番号	W02008/075155		ラインス-ビービー313 1681 タ
(87) 国際公開日	平成20年6月26日 (2008.6.26)		イッソウニエレ エイチビー4
(31) 優先権主張番号	60/870,285		Taissounieres HB4, 1
(32) 優先日	平成18年12月15日 (2006.12.15)		681 route des Dolin
(33) 優先権主張国	米国 (US)		es-BP313, 06560 Soph
			ia Antipolis-Valbon
			ne, France
		(74) 代理人	100065248
			弁理士 野河 信太郎
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 カルボニックアンヒドラーゼ阻害剤誘導体

## (57) 【要約】

改善された医薬活性および高められた忍容性を有するドルゾラミドおよび布林ゾラミドのニトロ誘導体が記載されている。これらは、緑内障、高眼圧症、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、高血圧性網膜症および網膜血管症の治療に適用され得る。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

酸化窒素を放出し得るカルボニックアンヒドラーゼ阻害剤の治療的有効量を投与することを含む、それを必要とする患者における眼の障害を治療する方法。

## 【請求項 2】

眼の障害が、緑内障、高眼圧症、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、高血圧性網膜症および網膜血管症である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

カルボニックアンヒドラーゼ阻害剤が、イソエンチームCAII に対して0.01-200 nMの範囲の阻害定数( $K_i$ )を有する化合物である、請求項 1 に記載の方法。

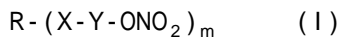
10

## 【請求項 4】

酸化窒素を放出し得るカルボニックアンヒドラーゼ阻害剤が、1-50  $\mu$ Mの範囲の $EC_{50}$ 値を有する化合物である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5】

一般式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくはそれらの立体異性体：



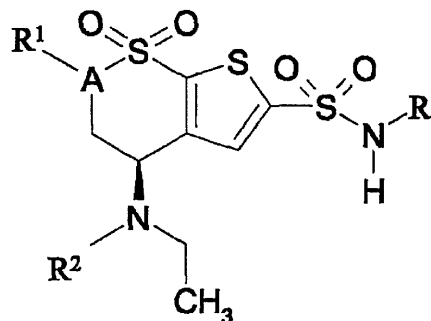
(式中、

m は 1 または 2 の整数であり；

R は

【化 1】

20



(II)

30

(ここで、

$R^1$  は  $-CH_3$  または  $-(CH_2)_3-OCH_3$  であり；

$R^2$  は H または一つの基  $-(X-Y-ONO_2)$  に結合し得る遊離価であり；

$R'$  は H または一つの基  $-(X-Y-ONO_2)$  に結合し得る遊離原子価であり；

A は炭素または窒素原子であり；

X は  $-CO-$ 、 $-COO-$  であり；

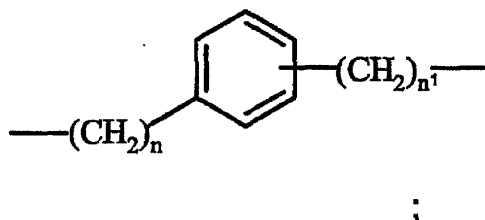
Y は次の意味を有する 2 価の基である；

a)  $-$  ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-ONO_2$  もしくは T (ここで、T は  $-OC(O)(C_1-C_{10})$  アルキル) $-ONO_2$  または  $-O(C_1-C_{10})$  アルキル) $-ONO_2$  である) からなる群から選択される一つ以上の置換基で任意にされていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状の  $C_1-C_{20}$  アルキレン；  
 $-$  環が側鎖  $T_1$  (ここで  $T_1$  は直鎖状もしくは分枝鎖状の  $C_1-C_{10}$  アルキルである) で任意に置換されていてもよい、シクロアルキレン環中に 5 ~ 7 の炭素原子を有するシクロアルキレン；

40

b)

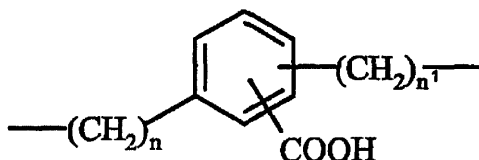
【化 2】



c)

【化 3】

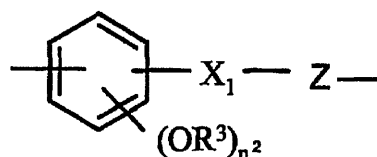
10

(ここで、 $n$  は0~20の整数であり、 $n^1$  は1~20の整数である)

d)

【化 4】

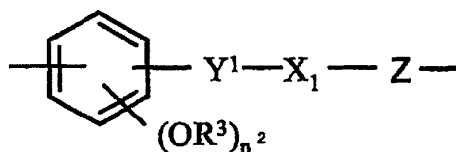
20

(ここで、 $\text{X}_1$  は $-\text{OCO}-$  または  $-\text{COO}-$  であり、 $\text{R}^3$  は H または  $-\text{CH}_3$  であり、 $\text{Z}$  は  $-(\text{CH}_2)_{n^1}$  または上記のb)で定義された2価の基であり、 $n^1$  は上記で定義されたとおりであり、 $n^2$  は0~2の整数である)

e)

【化 5】

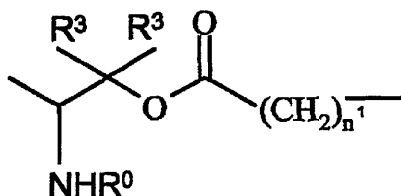
30

(ここで、 $\text{Y}^1$  は  $-\text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---}(\text{CH}_2)_{n^2}$  または  $-\text{CH}=\text{CH}\text{---}(\text{CH}_2)_{n^2}$  であり、 $\text{Z}$ 、 $n^1$ 、 $n^2$ 、 $\text{R}^3$  および  $\text{X}_1$  は上記で定義されたとおりである)

f)

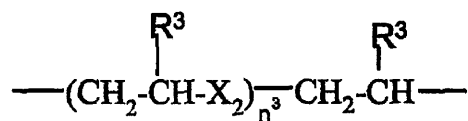
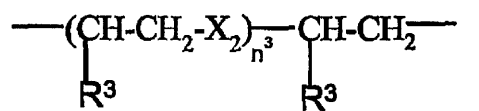
【化 6】

40

(ここで、 $n^1$  および  $\text{R}^3$  は上記で定義されたとおりであり、 $\text{R}^0$  は H または  $-\text{COCH}_3$  である、ただし、 $\text{Y}$  がb)-f)で述べられた2価の基から選択されるとき、末端の $-\text{ONO}_2$ 基は $-(\text{CH}_2)_n$ に結合している)

g)

【化 7】

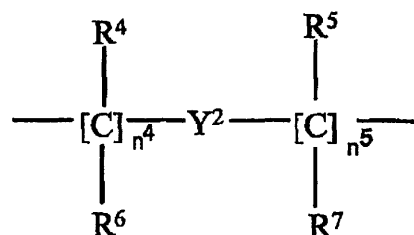


10

(ここで、 $\text{X}_2$  は  $-\text{O}-$  または  $-\text{S}-$  であり、 $n^3$  は 1~6 の整数であり、 $\text{R}^3$  は上記で定義されたとおりである) ;

h)

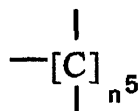
【化 8】



20

(ここで、 $n^4$  は 0~10 の整数であり、 $n^5$  は 1~10 の整数であり、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$  は、同一または異なって、H または直鎖状もしくは分枝鎖状の  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  アルキルであり、 $-\text{ONO}_2$  基は

【化 9】



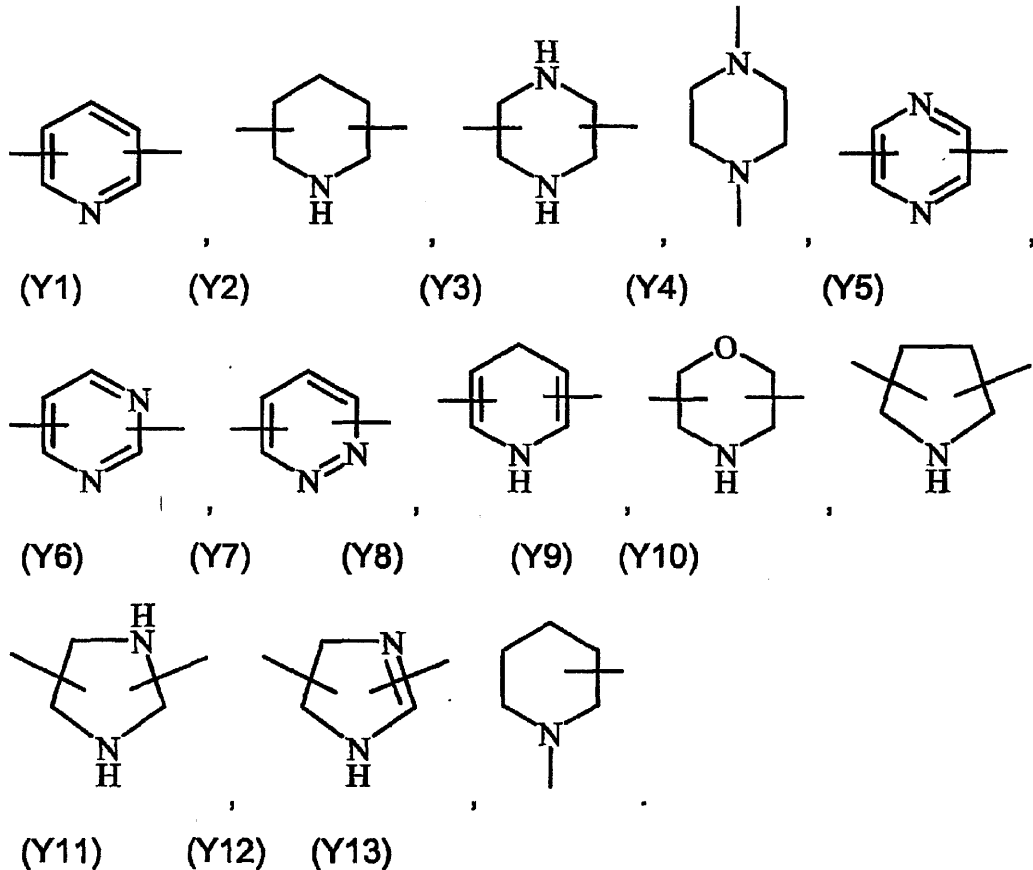
30

(ここで、 $n^5$  は上記で定義されたとおりである)

に結合しており、

$\text{Y}^2$  は窒素、酸素、硫黄から選択される一つ以上のヘテロ原子を含む複素環式飽和もしくは不飽和の、または芳香族の 5 もしくは 6 員環であり、

【化 1 0】



10

20

からなる群から選択される)。

【請求項 6】

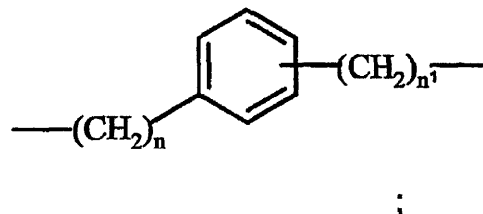
Y が以下の意味を有する 2 価の基である、請求項 5 に記載の一般式 (I) の化合物：

- a) - ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-\text{ONO}_2$  もしくは T (ここで、T は  $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_{10}$  アルキル) $-\text{ONO}_2$  または  $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_{10}$  アルキル) $-\text{ONO}_2$  である) からなる群から選択される一つ以上の置換基で任意にされていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状の  $\text{C}_1-\text{C}_{10}$  アルキレン；
- 環が側鎖  $\text{T}_1$  (ここで  $\text{T}_1$  は  $\text{CH}_3$  である) で任意に置換されていてもよい、シクロアルキレン環中に 5 ~ 7 の炭素原子を有するシクロアルキレン；

30

b)

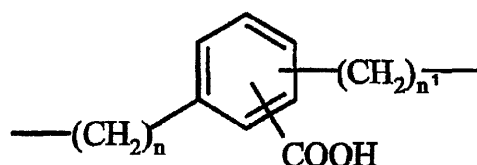
【化 1 1】



40

c)

【化 1 2】

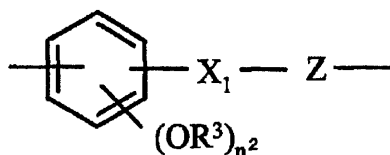


50

(ここで、 $n$  は0~5の整数であり、 $n^1$  は1~5の整数である)

d)

【化13】

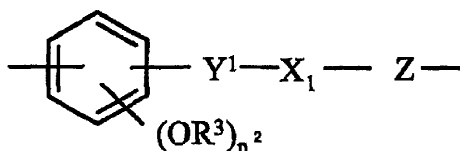


(ここで、 $X_1$  は  $-\text{OCO}-$  または  $-\text{COO}-$  であり、 $R^3$  は  $\text{H}$  または  $-\text{CH}_3$  であり、 $Z$  は  $-(\text{CH}_2)_n$ 、 $n^1$  または上記のb)で定義された2価の基であり、 $n^1$  は1~10の整数であり、 $n^2$  は0~2の整数である)

10

e)

【化14】

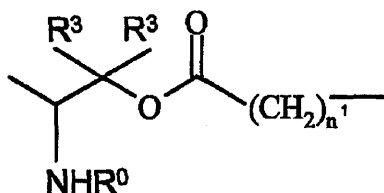


(ここで、 $Y^1$  は  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  または  $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n^2-$  であり、 $Z$ 、 $n^1$ 、 $n^2$ 、 $R^3$  および  $X_1$  は上記で定義されたとおりである)

20

f)

【化15】

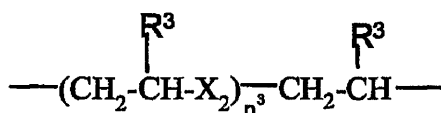
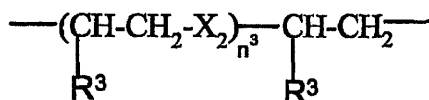


(ここで、 $n^1$  および  $R^3$  は上記で定義されたとおりであり、 $R^0$  は  $-\text{COCH}_3$  である、ただし、 $Y$  がb)-f)で述べられた2価の基から選択されるとき、末端の  $-\text{ONO}_2$  基は  $-(\text{CH}_2)_n^1$  に結合している)

30

g)

【化16】

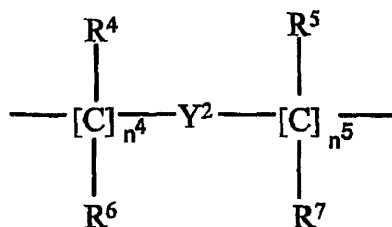


40

(ここで、 $X_2$  は  $-\text{O}-$  または  $-\text{S}-$  であり、 $n^3$  は1~4の整数であり、 $R^3$  は上記で定義されたとおりである) ;

h)

【化 1 7】

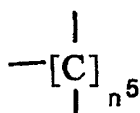


(ここで、 $n^4$ は0～3の整数であり、 $n^5$ は1～3の整数であり、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ はHである)；

10

ここで、 $-\text{ONO}_2$ 基は

【化 1 8】

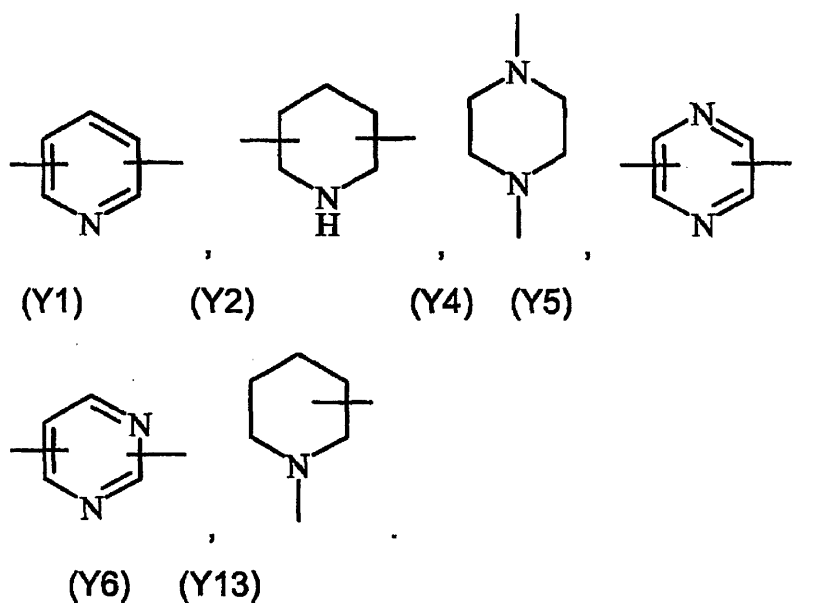


(ここで、 $n^5$ は上記で定義されたとおりである)  
に結合している)

$\text{Y}^2$ は

【化 1 9】

20



30

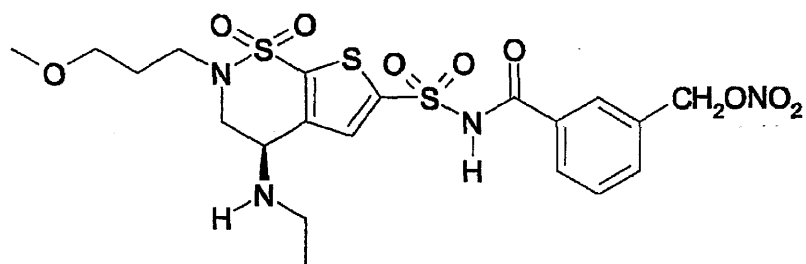
から選択される。

【請求項 7】

以下の化合物からなる群から選択される、請求項5または6に記載の化合物。

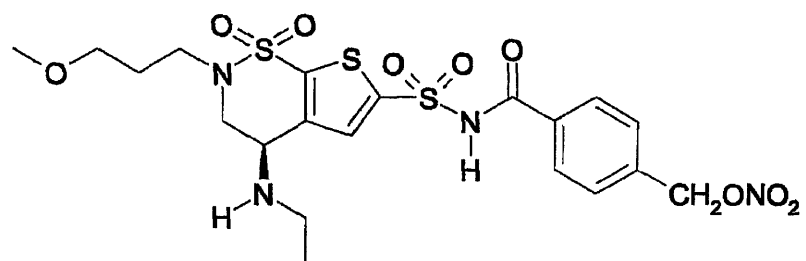
40

【化 2 0】



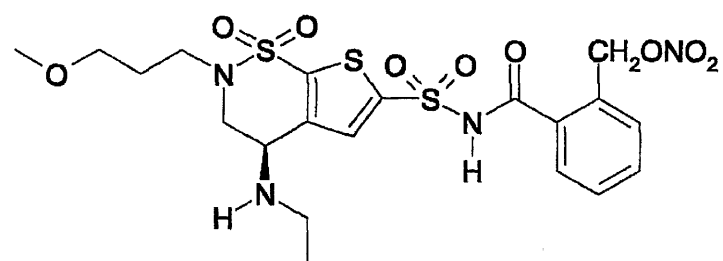
(1)

10



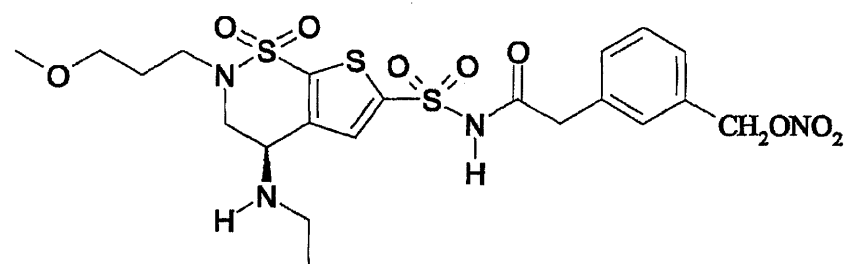
(2)

20



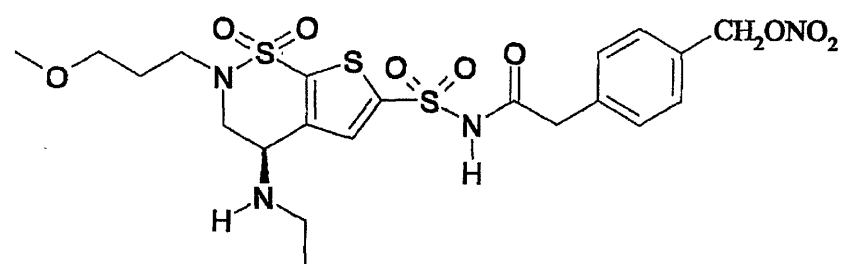
(3)

30



(4)

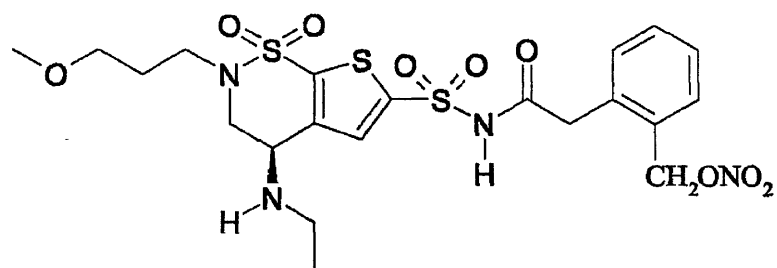
40



(5)

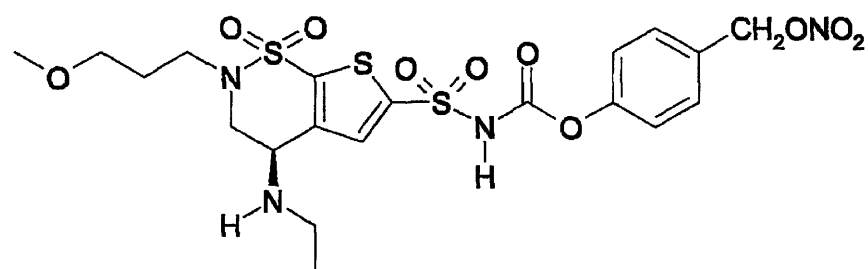


【化 2 1】



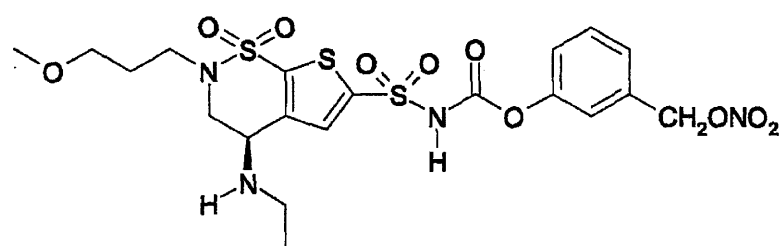
(6)

10



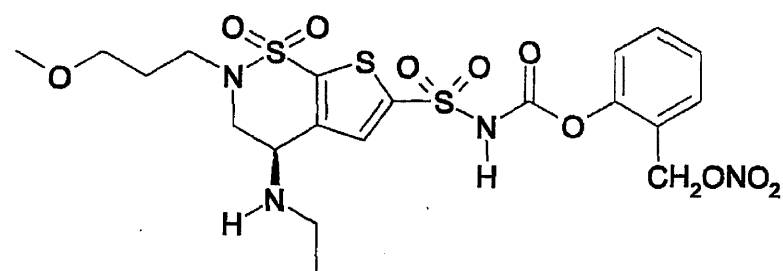
(7)

20



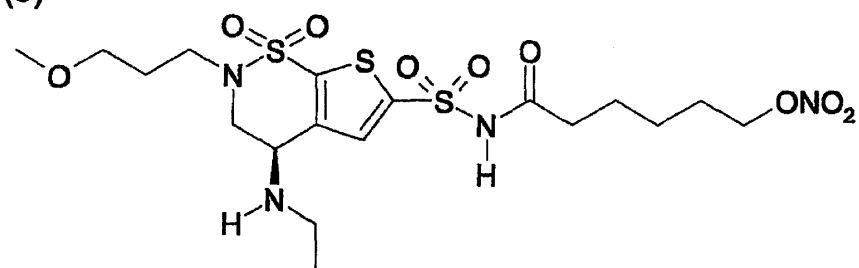
(8)

30



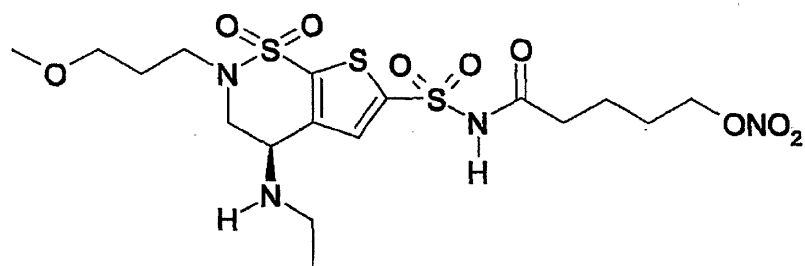
(9)

40



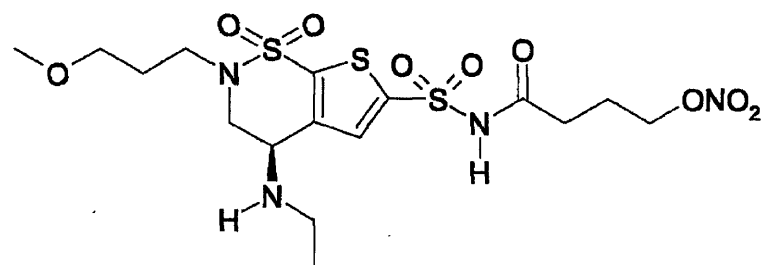
(10)

【化 2 2】



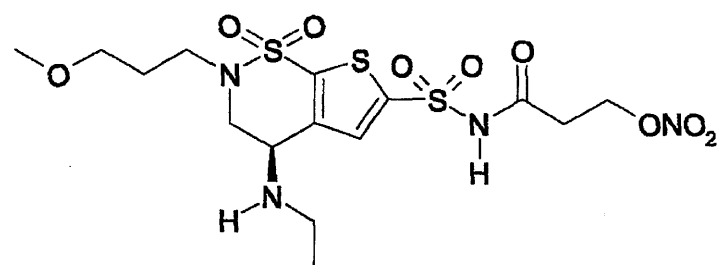
(11)

10



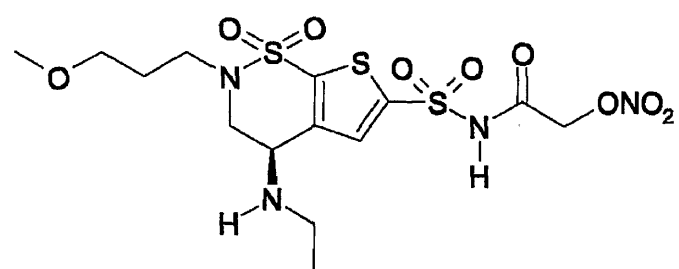
(12)

20



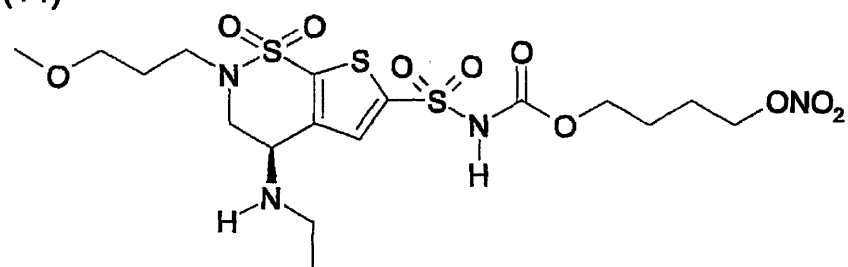
(13)

30



(14)

40

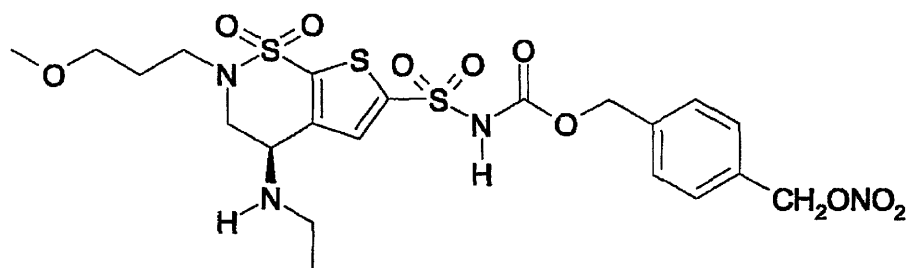


(15)

COCCN1C(=O)N(CCCOC(=O)NS(=O)(=O)c2cc3c(c1)sc(cc32)S(=O)(=O)N1CCOC)CCOCCN(C)C1CN(S(=O)(=O)OCCOC)C2=C(C=C(C=C2)S(=O)(=O)NC(=O)/C=C/c3ccc(OC)c(OC(=O)CCON(=O)O)c3)COCCN[C@@H](CSC(=O)N[C@@H](C)C)C1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)N(CCCOC)CCNCC[C@H]1CN(COCCOC)C(=O)c2cc(ccc2S1(=O)=O)OS(=O)(=O)NC(=O)[C@@H](NC(=O)C)COCCOC(=O)CCON=[N+]([O-])=OCOCCCN1C(=O)N(C)C2=C(C1)SC(=O)N(C)C(=O)OCC3=CC=C(C=C3)C(=O)OCC4=CC=CC=C4C(=O)OCC5=CC=CC=C5C(=O)OCC6=CC=CC=C6C(=O)OCC7=CC=CC=C7C(=O)OCC8=CC=CC=C8C(=O)OCC9=CC=CC=C9C(=O)OCC10=CC=CC=C10C(=O)OCC11=CC=CC=C11C(=O)OCC12=CC=CC=C12C(=O)OCC13=CC=CC=C13C(=O)OCC14=CC=CC=C14C(=O)OCC15=CC=CC=C15C(=O)OCC16=CC=CC=C16C(=O)OCC17=CC=CC=C17C(=O)OCC18=CC=CC=C18C(=O)OCC19=CC=CC=C19C(=O)OCC20=CC=CC=C20C(=O)OCC21=CC=CC=C21C(=O)OCC22=CC=CC=C22C(=O)OCC23=CC=CC=C23C(=O)OCC24=CC=CC=C24C(=O)OCC25=CC=CC=C25C(=O)OCC26=CC=CC=C26C(=O)OCC27=CC=CC=C27C(=O)OCC28=CC=CC=C28C(=O)OCC29=CC=CC=C29C(=O)OCC30=CC=CC=C30C(=O)OCC31=CC=CC=C31C(=O)OCC32=CC=CC=C32C(=O)OCC33=CC=CC=C33C(=O)OCC34=CC=CC=C34C(=O)OCC35=CC=CC=C35C(=O)OCC36=CC=CC=C36C(=O)OCC37=CC=CC=C37C(=O)OCC38=CC=CC=C38C(=O)OCC39=CC=CC=C39C(=O)OCC40=CC=CC=C40C(=O)OCC41=CC=CC=C41C(=O)OCC42=CC=CC=C42C(=O)OCC43=CC=CC=C43C(=O)OCC44=CC=CC=C44C(=O)OCC45=CC=CC=C45C(=O)OCC46=CC=CC=C46C(=O)OCC47=CC=CC=C47C(=O)OCC48=CC=CC=C48C(=O)OCC49=CC=CC=C49C(=O)OCC50=CC=CC=C50C(=O)OCC51=CC=CC=C51C(=O)OCC52=CC=CC=C52C(=O)OCC53=CC=CC=C53C(=O)OCC54=CC=CC=C54C(=O)OCC55=CC=CC=C55C(=O)OCC56=CC=CC=C56C(=O)OCC57=CC=CC=C57C(=O)OCC58=CC=CC=C58C(=O)OCC59=CC=CC=C59C(=O)OCC60=CC=CC=C60C(=O)OCC61=CC=CC=C61C(=O)OCC62=CC=CC=C62C(=O)OCC63=CC=CC=C63C(=O)OCC64=CC=CC=C64C(=O)OCC65=CC=CC=C65C(=O)OCC66=CC=CC=C66C(=O)OCC67=CC=CC=C67C(=O)OCC68=CC=CC=C68C(=O)OCC69=CC=CC=C69C(=O)OCC70=CC=CC=C70C(=O)OCC71=CC=CC=C71C(=O)OCC72=CC=CC=C72C(=O)OCC73=CC=CC=C73C(=O)OCC74=CC=CC=C74C(=O)OCC75=CC=CC=C75C(=O)OCC76=CC=CC=C76C(=O)OCC77=CC=CC=C77C(=O)OCC78=CC=CC=C78C(=O)OCC79=CC=CC=C79C(=O)OCC80=CC=CC=C80C(=O)OCC81=CC=CC=C81C(=O)OCC82=CC=CC=C82C(=O)OCC83=CC=CC=C83C(=O)OCC84=CC=CC=C84C(=O)OCC85=CC=CC=C85C(=O)OCC86=CC=CC=C86C(=O)OCC87=CC=CC=C87C(=O)OCC88=CC=CC=C88C(=O)OCC89=CC=CC=C89C(=O)OCC90=CC=CC=C90C(=O)OCC91=CC=CC=C91C(=O)OCC92=CC=CC=C92C(=O)OCC93=CC=CC=C93C(=O)OCC94=CC=CC=C94C(=O)OCC95=CC=CC=C95C(=O)OCC96=CC=CC=C96C(=O)OCC97=CC=CC=C97C(=O)OCC98=CC=CC=C98C(=O)OCC99=CC=CC=C99C(=O)OCC100=CC=CC=C100C(=O)OCC101=CC=CC=C101C(=O)OCC102=CC=CC=C102C(=O)OCC103=CC=CC=C103C(=O)OCC104=CC=CC=C104C(=O)OCC105=CC=CC=C105C(=O)OCC106=CC=CC=C106C(=O)OCC107=CC=CC=C107C(=O)OCC108=CC=CC=C108C(=O)OCC109=CC=CC=C109C(=O)OCC110=CC=CC=C110C(=O)OCC111=CC=CC=C111C(=O)OCC112=CC=CC=C112C(=O)OCC113=CC=CC=C113C(=O)OCC114=CC=CC=C114C(=O)OCC115=CC=CC=C115C(=O)OCC116=CC=CC=C116C(=O)OCC117=CC=CC=C117C(=O)OCC118=CC=CC=C118C(=O)OCC119=CC=CC=C119C(=O)OCC120=CC=CC=C120C(=O)OCC121=CC=CC=C121C(=O)OCC122=CC=CC=C122C(=O)OCC123=CC=CC=C123C(=O)OCC124=CC=CC=C124C(=O)OCC125=CC=CC=C125C(=O)OCC126=CC=CC=C126C(=O)OCC127=CC=CC=C127C(=O)OCC128=CC=CC=C128C(=O)OCC129=CC=CC=C129C(=O)OCC130=CC=CC=C130C(=O)OCC131=CC=CC=C131C(=O)OCC132=CC=CC=C132C(=O)OCC133=CC=CC=C133C(=O)OCC134=CC=CC=C134C(=O)OCC135=CC=CC=C135C(=O)OCC136=CC=CC=C136C(=O)OCC137=CC=CC=C137C(=O)OCC138=CC=CC=C138C(=O)OCC139=CC=CC=C139C(=O)OCC140=CC=CC=C140C(=O)OCC141=CC=CC=C141C(=O)OCC142=CC=CC=C142C(=O)OCC143=CC=CC=C143C(=O)OCC144=CC=CC=C144C(=O)OCC145=CC=CC=C145C(=O)OCC146=CC=CC=C146C(=O)OCC147=CC=CC=C147C(=O)OCC148=CC=CC=C148C(=O)OCC149=CC=CC=C149C(=O)OCC150=CC=CC=C150C(=O)OCC151=CC=CC=C151C(=O)OCC152=CC=CC=C152C(=O)OCC153=CC=CC=C153C(=O)OCC154=CC=CC=C154C(=O)OCC155=CC=CC=C155C(=O)OCC156=CC=CC=C156C(=O)OCC157=CC=CC=C157C(=O)OCC158=CC=CC=C158C(=O)OCC159=CC=CC=C159C(=O)OCC160=CC=CC=C160C(=O)OCC161=CC=CC=C161C(=O)OCC162=CC=CC=C162C(=O)OCC163=CC=CC=C163C(=O)OCC164=CC=CC=C164C(=O)OCC165=CC=CC=C165C(=O)OCC166=CC=CC=C166C(=O)OCC167=CC=CC=C167C(=O)OCC168=CC=CC=C168C(=O)OCC169=CC=CC=C169C(=O)OCC170=CC=CC=C170C(=O)OCC171=CC=CC=C171C(=O)OCC172=CC=CC=C172C(=O)OCC173=CC=CC=C173C(=O)OCC174=CC=CC=C174C(=O)OCC175=CC=CC=C175C(=O)OCC176=CC=CC=C176C(=O)OCC177=CC=CC=C177C(=O)OCC178=CC=CC=C178C(=O)OCC179=CC=CC=C179C(=O)OCC180=CC=CC=C180C(=O)OCC181=CC=CC=C181C(=O)OCC182=CC=CC=C182C(=O)OCC183=CC=CC=C183C(=O)OCC184=CC=CC=C184C(=O)OCC185=CC=CC=C185C(=O)OCC186=CC=CC=C186C(=O)OCC187=CC=CC=C187C(=O)OCC188=CC=CC=C188C(=O)OCC189=CC=CC=C189C(=O)OCC190=CC=CC=C190C(=O)OCC191=CC=CC=C191C(=O)OCC192=CC=CC=C192C(=O)OCC193=CC=CC=C193C(=O)OCC194=CC=CC=C194C(=O)OCC195=CC=CC=C195C(=O)OCC196=CC=CC=C196C(=O)OCC197=CC=CC=C197C(=O)OCC198=CC=CC=C198C(=O)OCC199=CC=CC=C199C(=O)OCC200=CC=CC=C200C(=O)OCC201=CC=CC=C201C(=O)OCC202=CC=CC=C202C(=O)OCC203=CC=CC=C203C(=O)OCC204=CC=CC=C204C(=O)OCC205=CC=CC=C205C(=O)OCC206=CC=CC=C206C(=O)OCC207=CC=CC=C207C(=O)OCC208=CC=CC=C208C(=O)OCC209=CC=CC=C209C(=O)OCC210=CC=CC=C210C(=O)OCC211=CC=CC=C211C(=O)OCC212=CC=CC=C212C(=O)OCC213=CC=CC=C213C(=O)OCC214=CC=CC=C214C(=O)OCC215=CC=CC=C215C(=O)OCC216=CC=CC=C216C(=O)OCC217=CC=CC=C217C(=O)OCC218=CC=CC=C218C(=O)OCC219=CC=CC=C219C(=O)OCC220=CC=CC=C220C(=O)OCC221=CC=CC=C221C(=O)OCC222=CC=CC=C222C(=O)OCC223=CC=CC=C223C(=O)OCC224=CC=CC=C224C(=O)OCC225=CC=CC=C225C(=O)OCC226=CC=CC=C226C(=O)OCC227=CC=CC=C227C(=O)OCC228=CC=CC=C228C(=O)OCC229=CC=CC=C229C(=O)OCC230=CC=CC=C230C(=O)OCC231=CC=CC=C231C(=O)OCC232=CC=CC=C232C(=O)OCC233=CC=CC=C233C(=O)OCC234=CC=CC=C234C(=O)OCC235=CC=CC=C235C(=O)OCC236=CC=CC=C236C(=O)OCC237=CC=CC=C237C(=O)OCC238=CC=CC=C238C(=O)OCC239=CC=CC=C239C(=O)OCC2

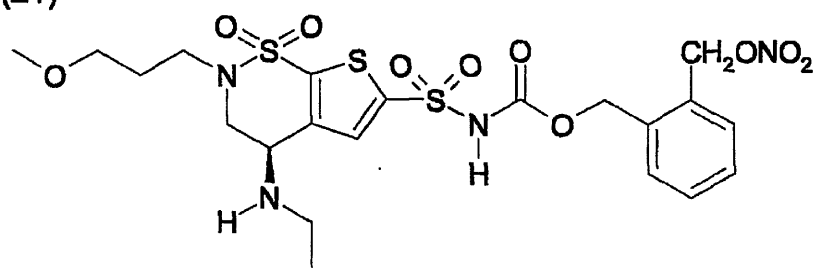
(20)

【化 2 4】



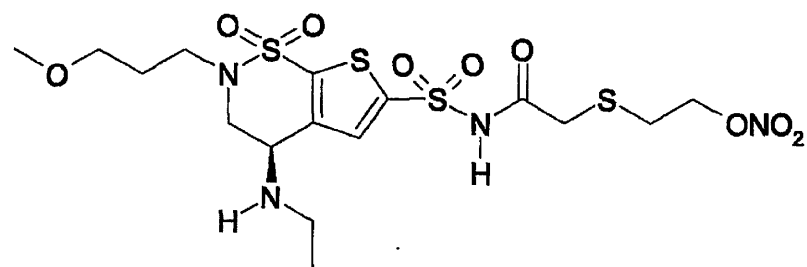
(21)

10



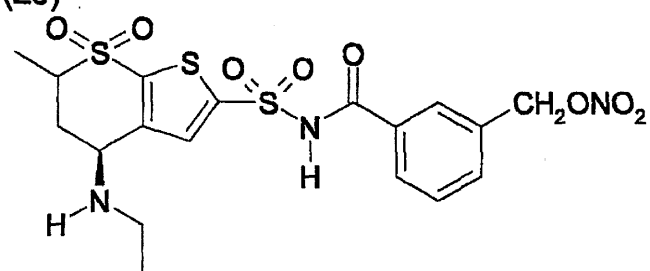
(22)

20



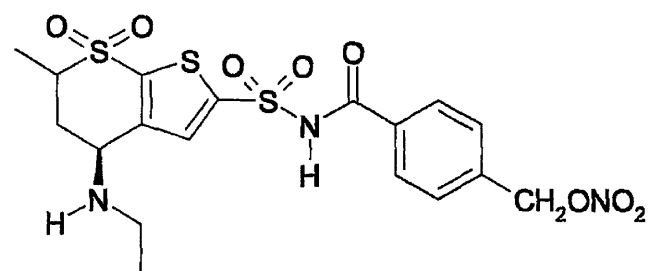
(23)

30



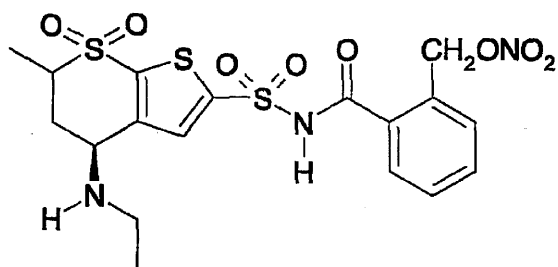
(24)

40



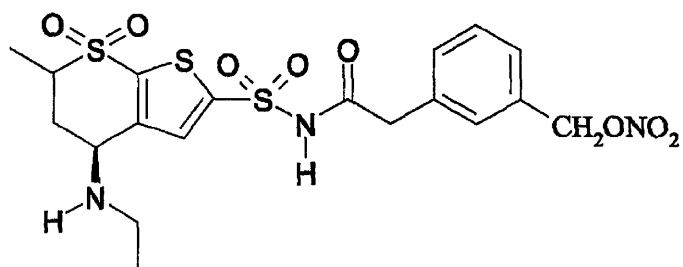
(25)

【化 2 5】



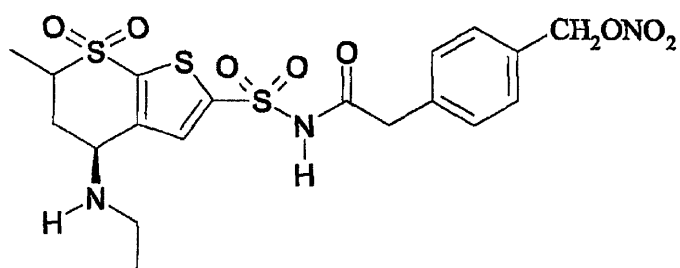
(26)

10



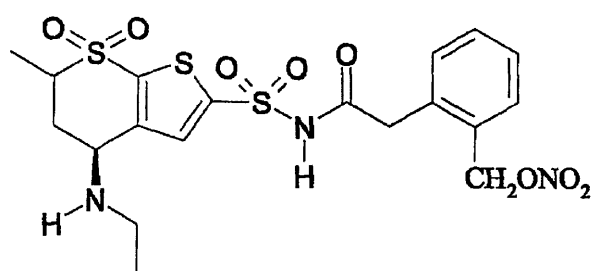
(27)

20



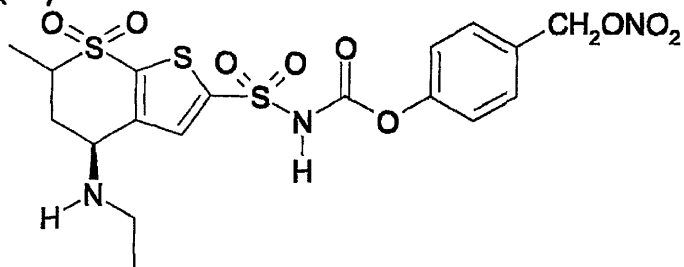
(28)

30



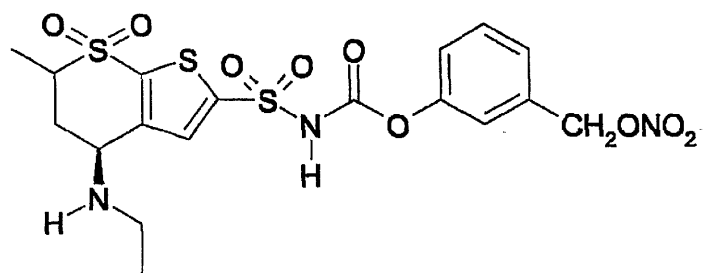
(29)

40



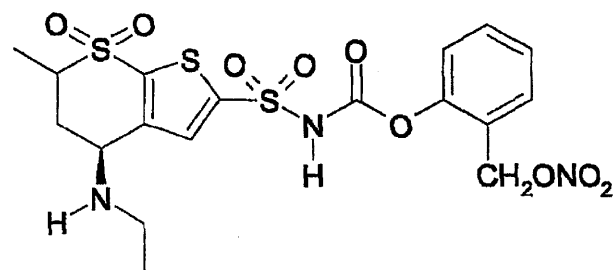
(30)

【化 2 6】



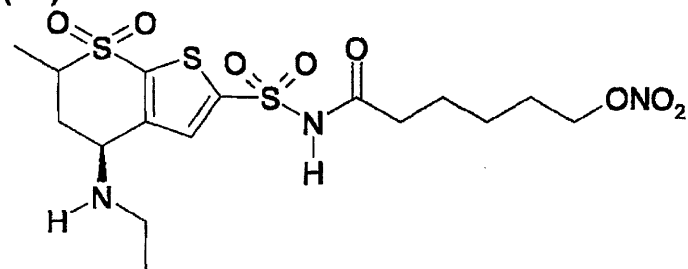
(31)

10



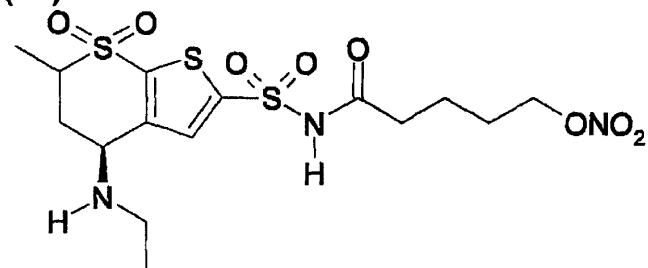
(32)

20



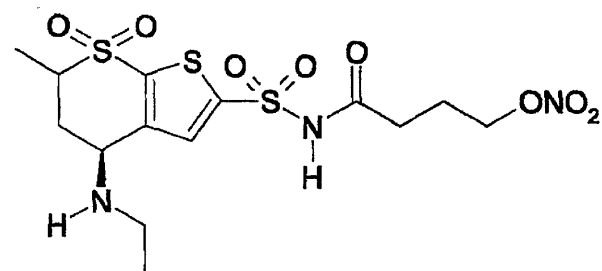
(33)

30



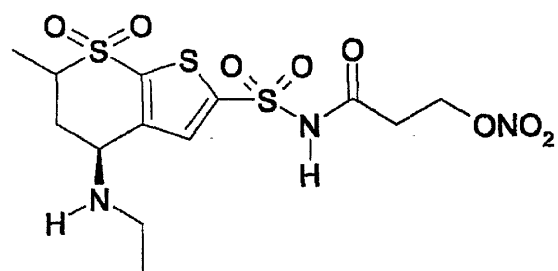
(34)

40



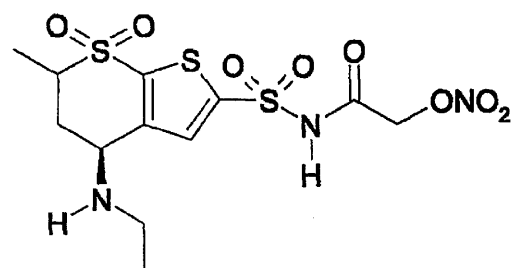
(35)

【化 27】



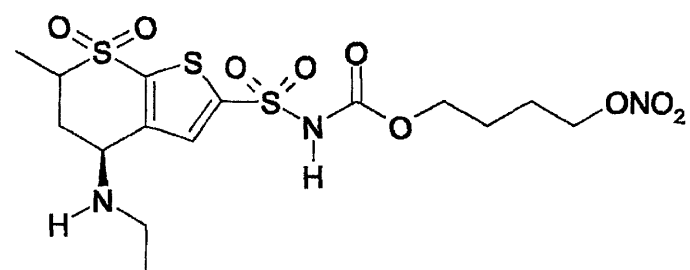
(36)

10



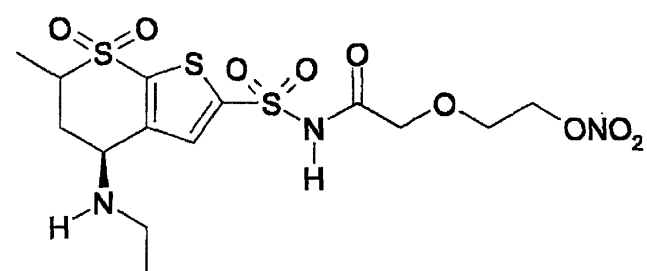
(37)

20



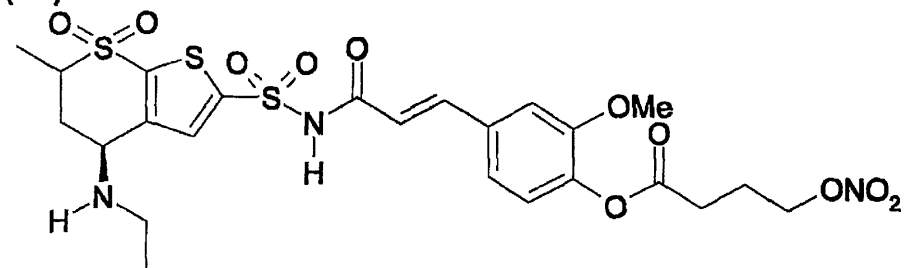
(38)

30



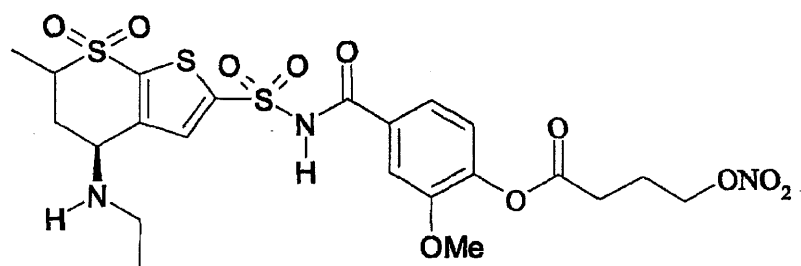
(39)

40



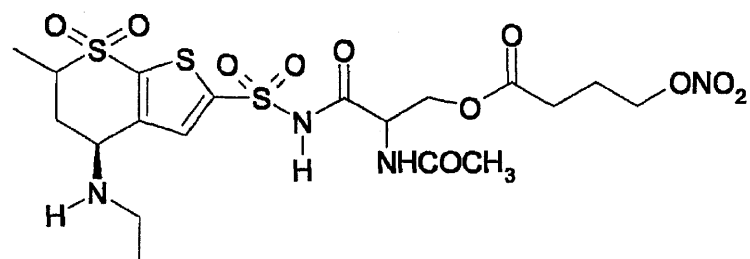
(40)

【化 28】



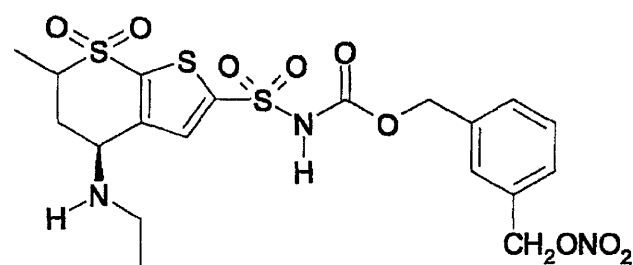
(41)

10



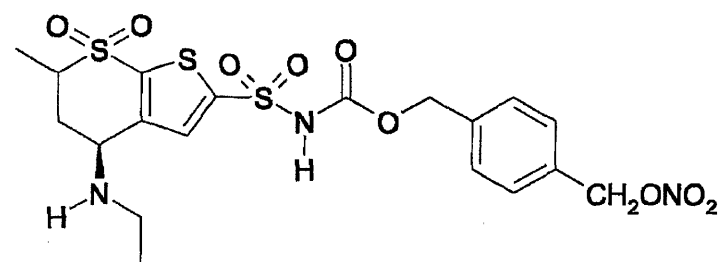
(42)

20



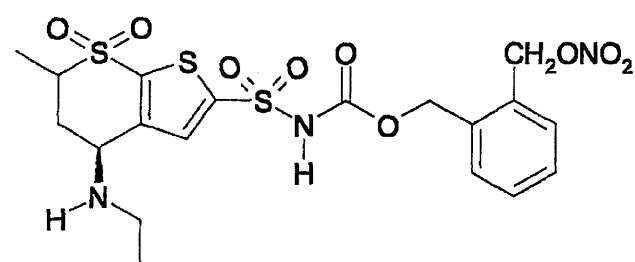
(43)

30



(44)

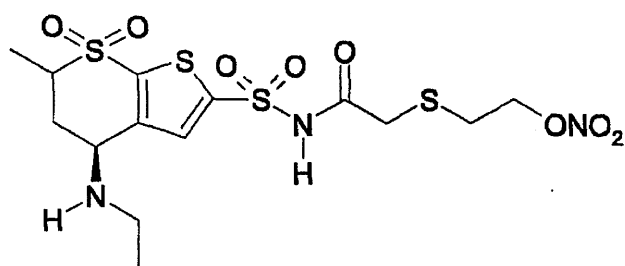
40



(45)

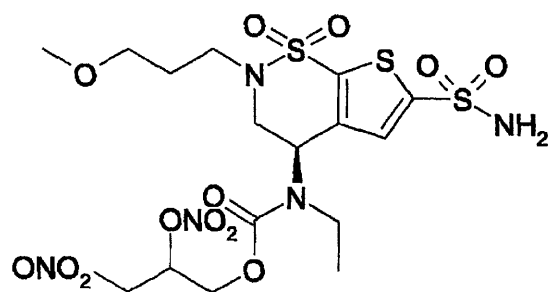


【化 29】



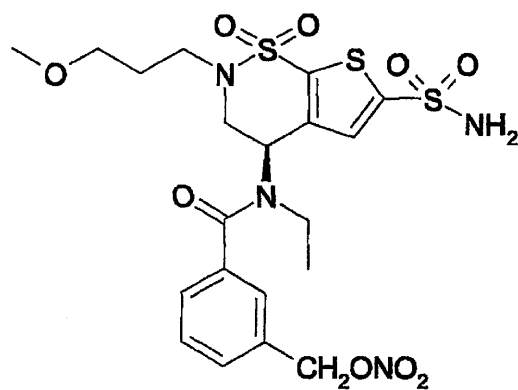
(46)

10

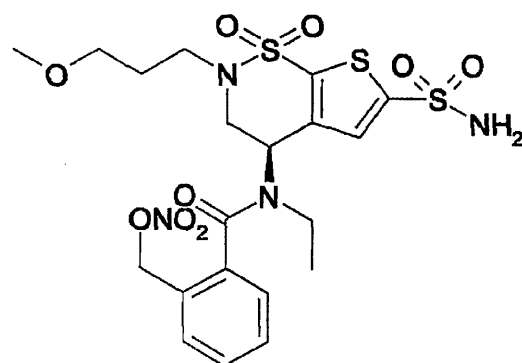


(47)

20

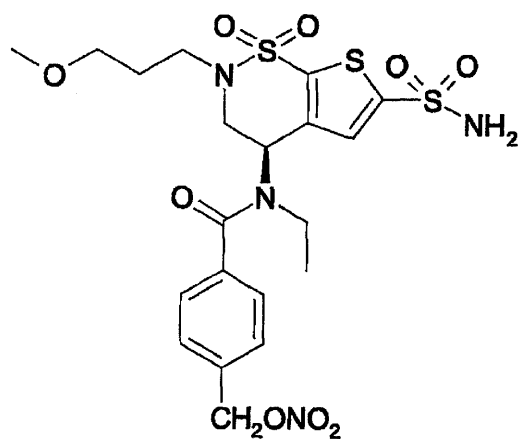


(48)



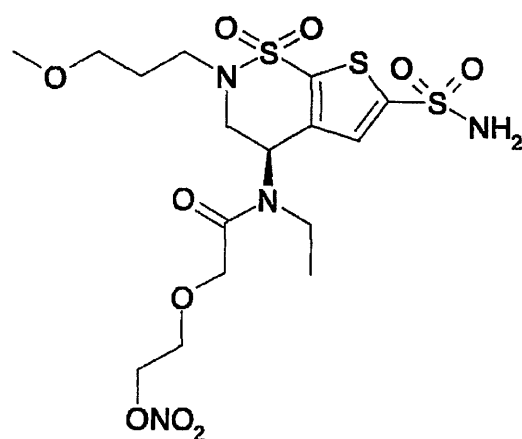
(49)

30



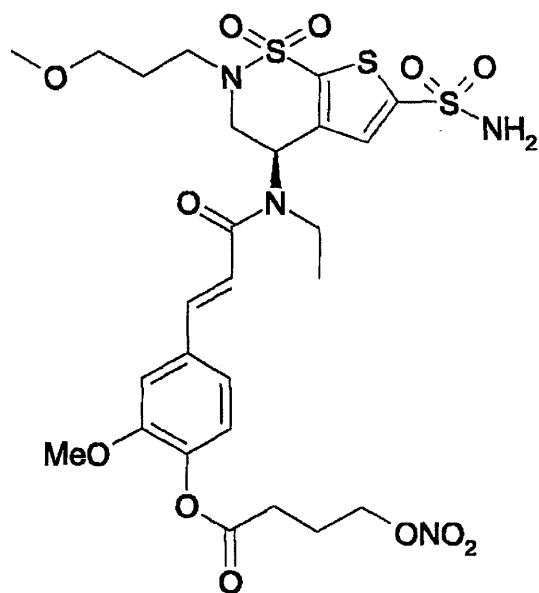
(50)

(51)

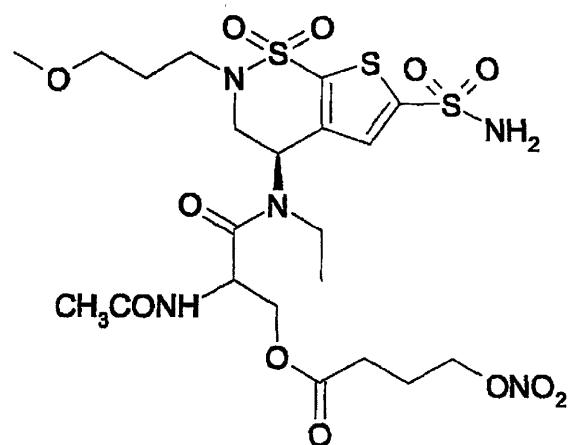


40

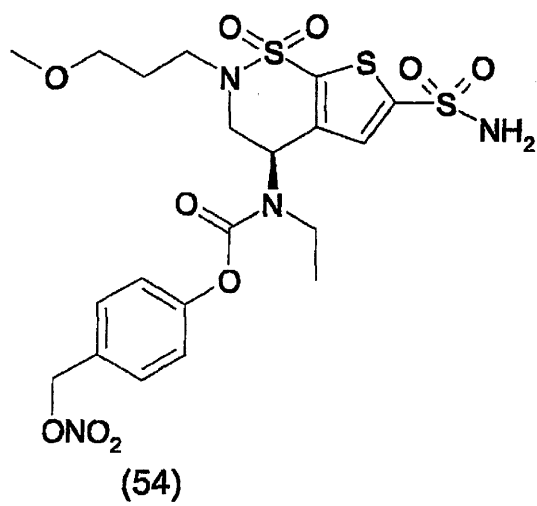
【化 30】



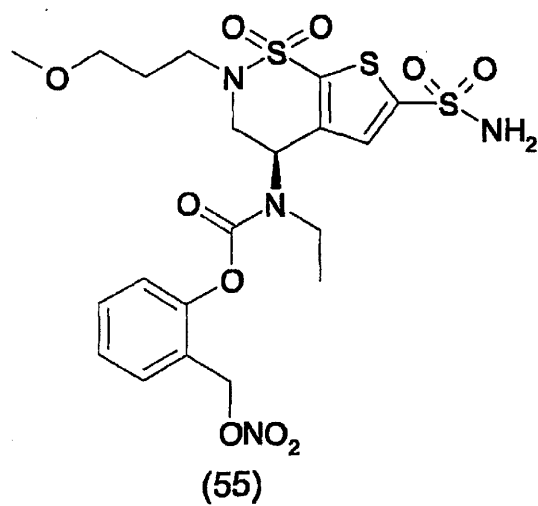
(52)



(53)

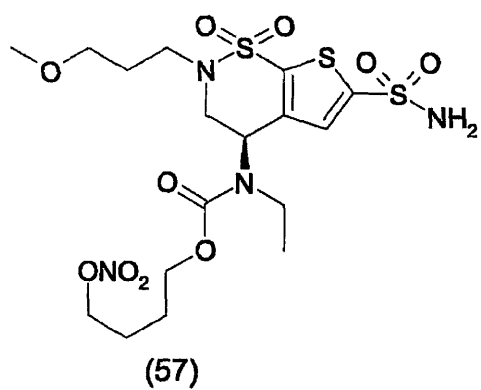
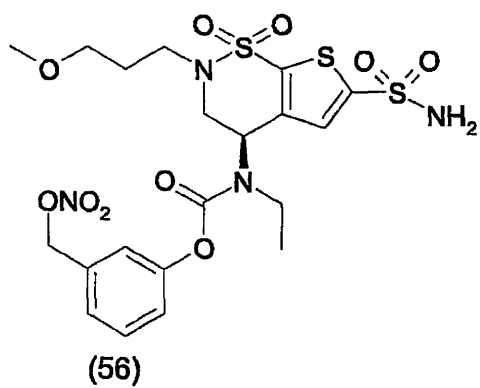


(54)

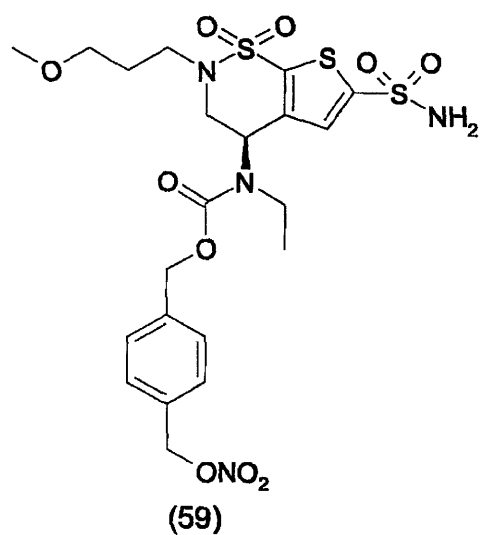
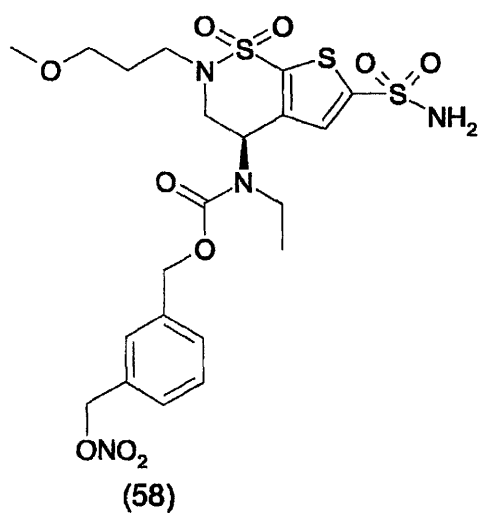


(55)

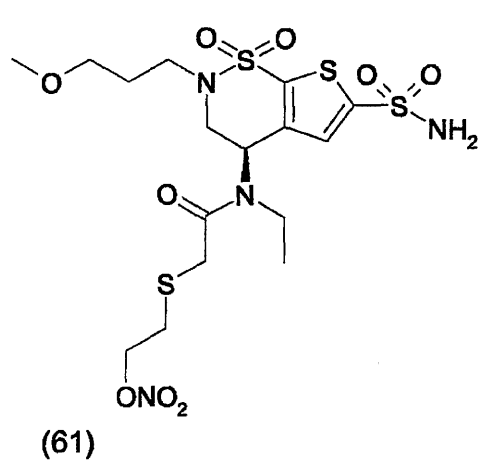
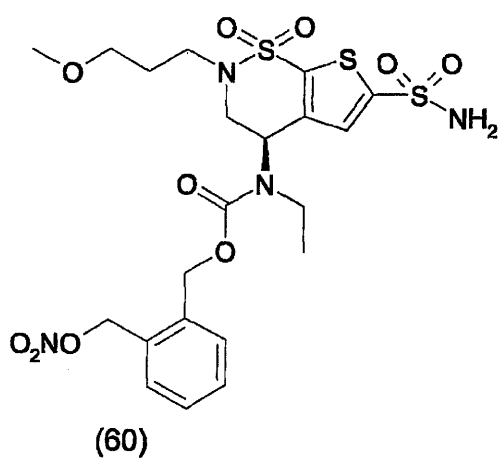
## 【化 3 1】



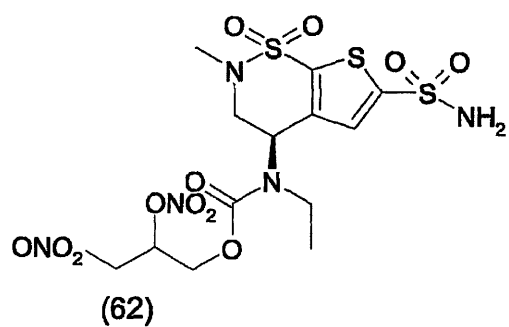
10



20

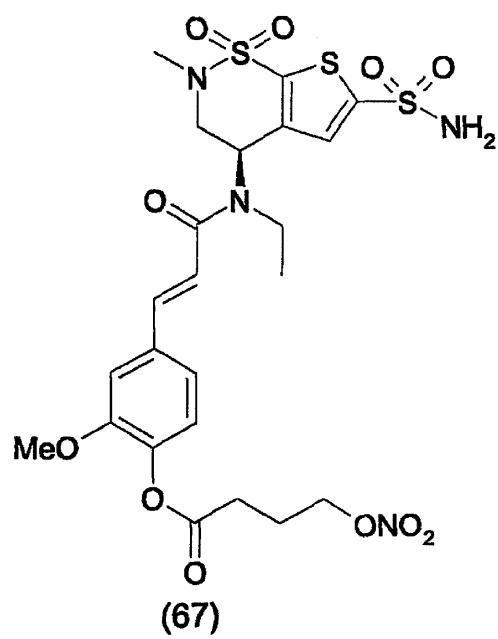
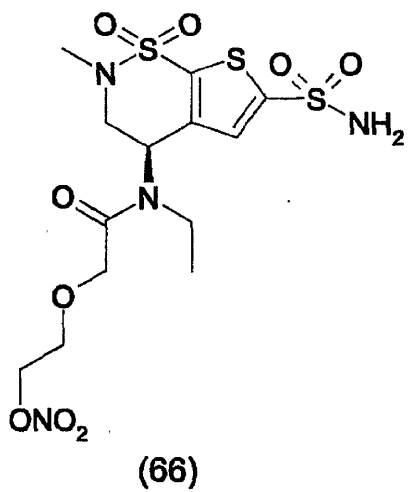
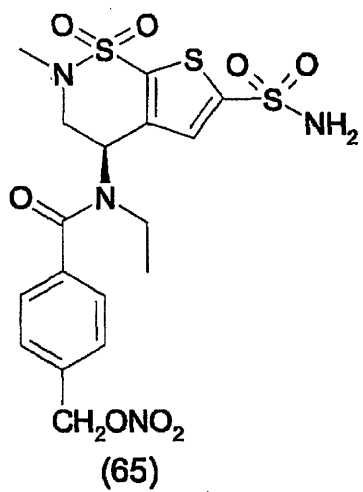
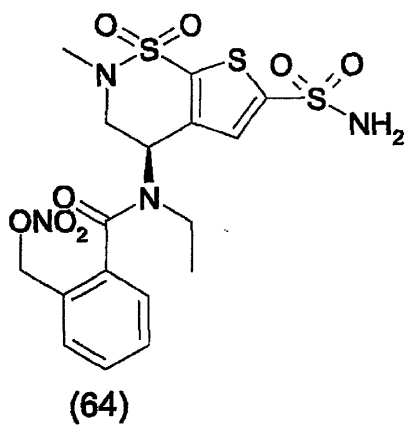
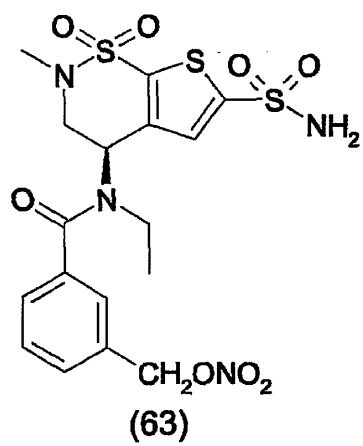


30



40

【化 3 2】



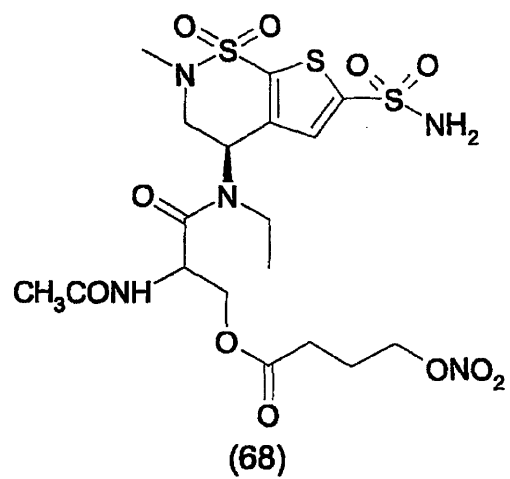
10

20

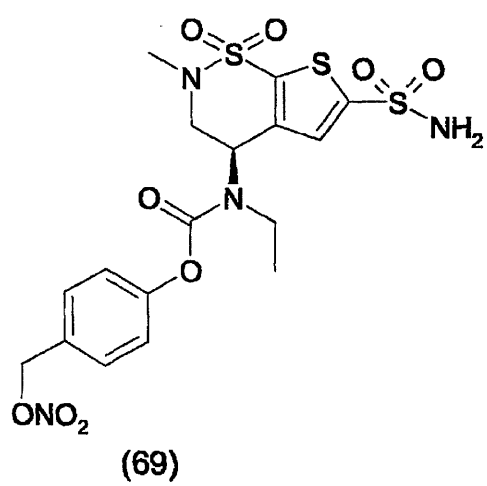
30

40

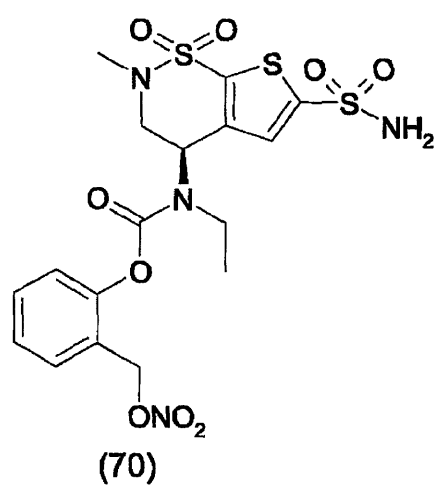
【化 3 3】



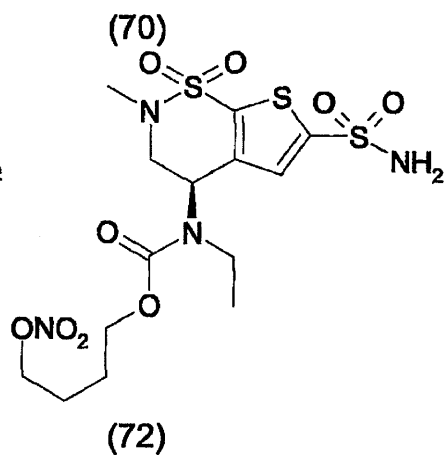
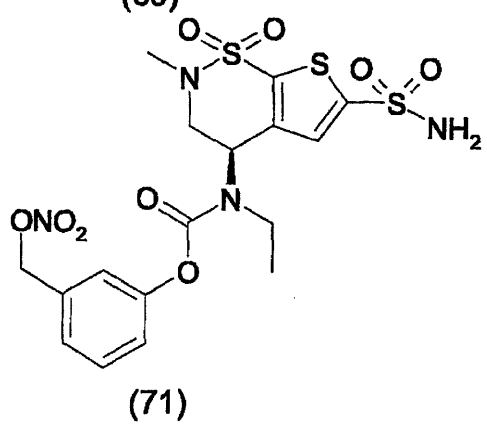
10



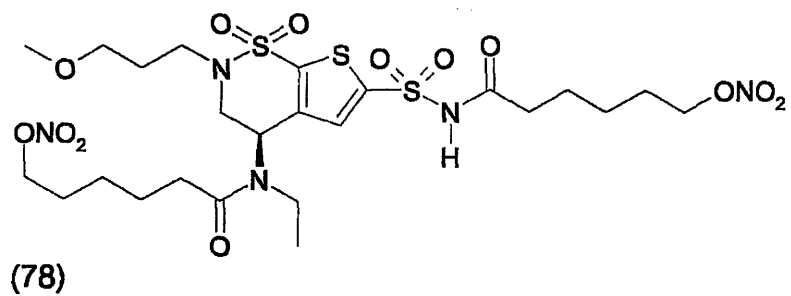
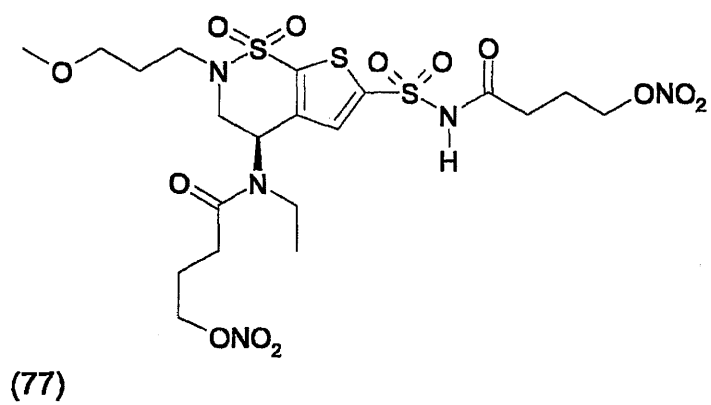
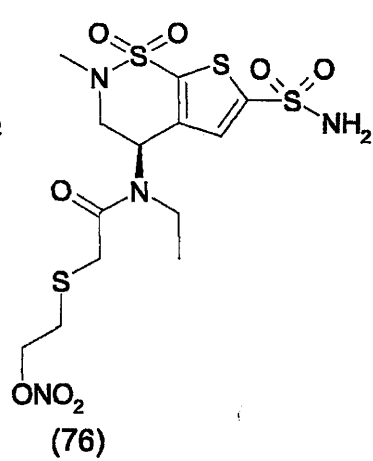
20



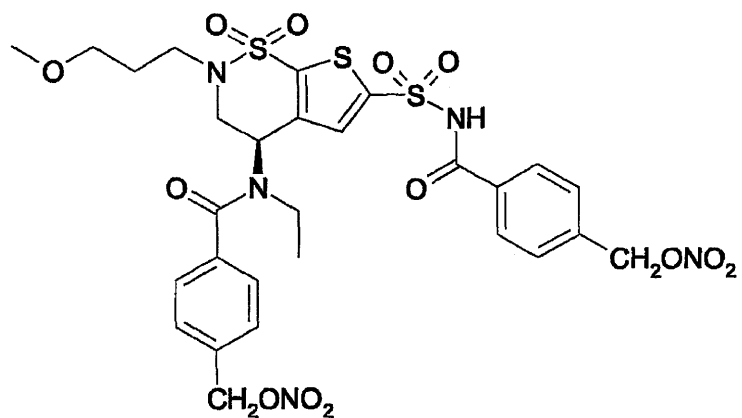
30



10

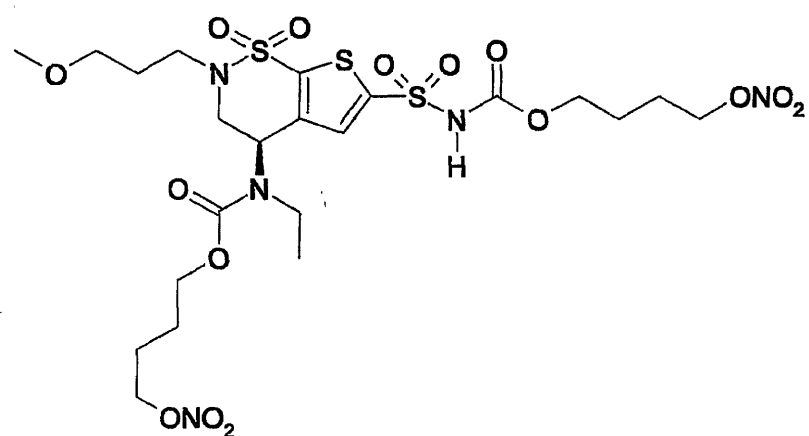


【化 3 5】



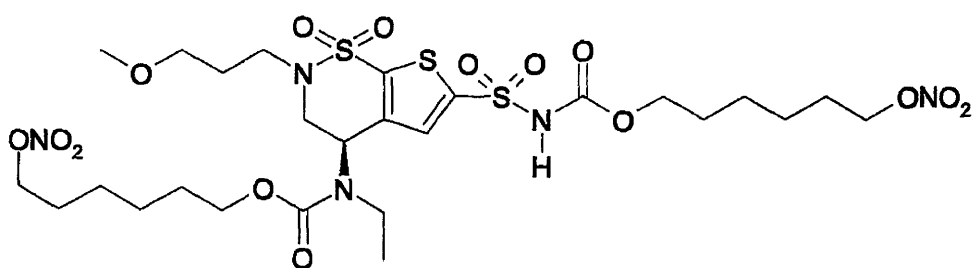
10

(79)



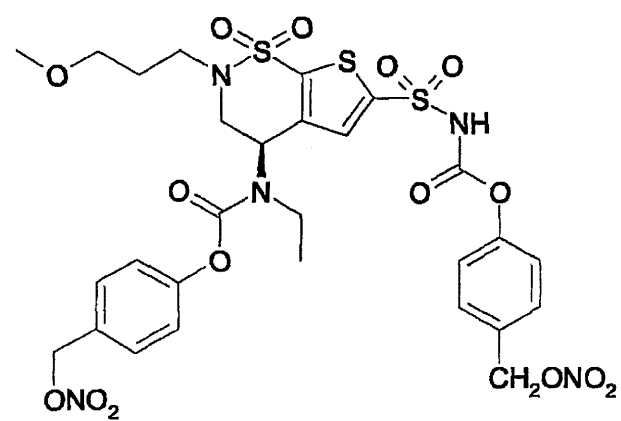
20

(80)



30

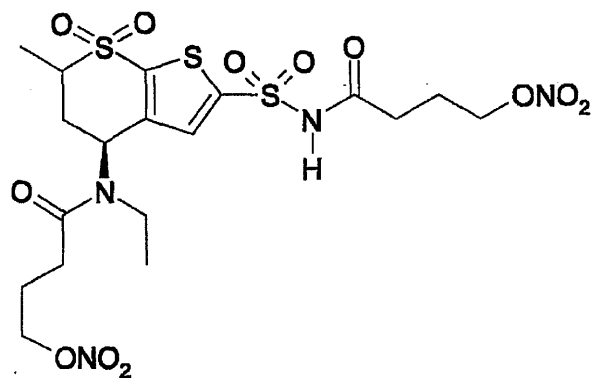
(81)



40

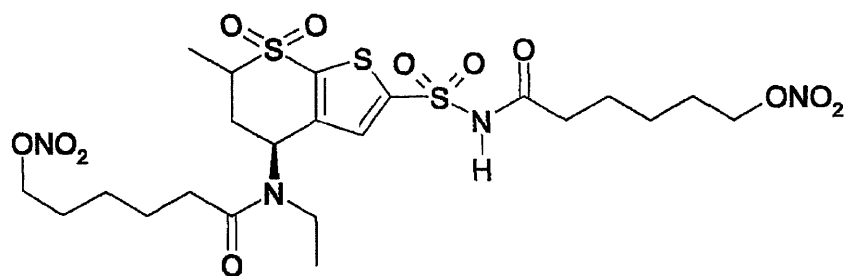
(82)

【化 3 6】



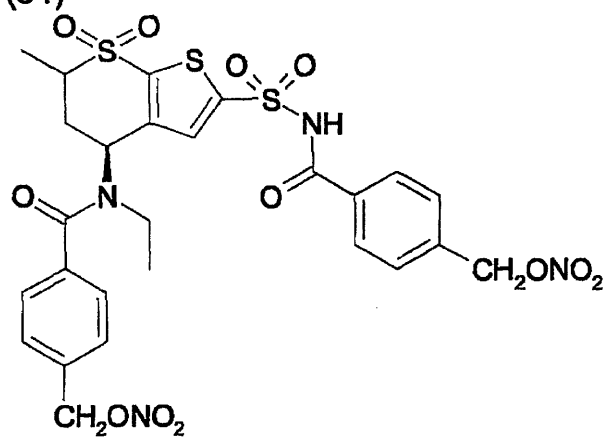
10

(83)



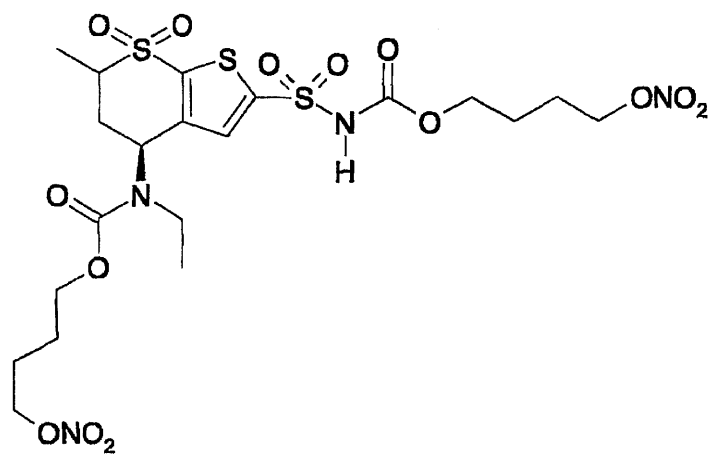
20

(84)



30

(85)

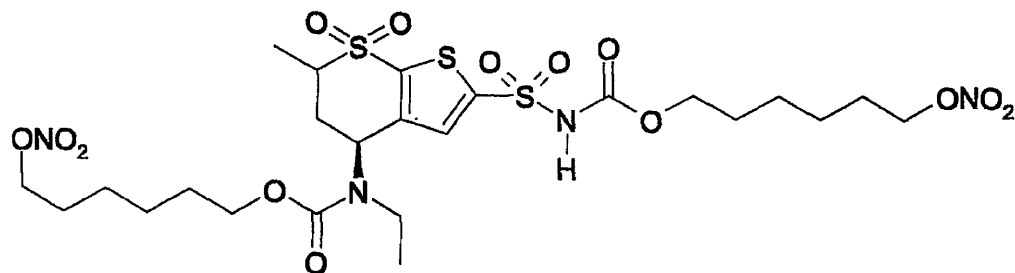


40

(86)

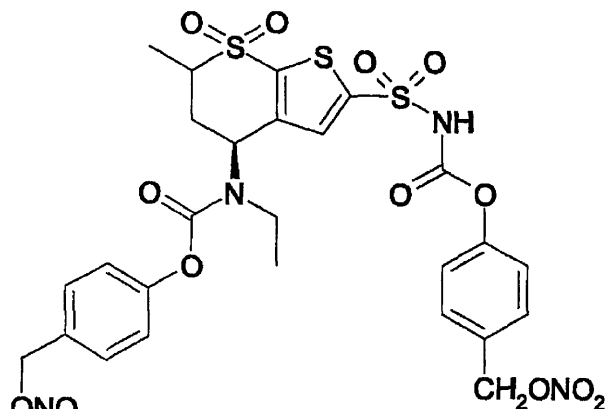


【化 3 7】



(87)

10



(88)

20

【請求項 8】

医薬として使用するための、請求項 5 ~ 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 5 ~ 7 のいずれかに記載の一般式 (I) の化合物および / またはその塩もしくは立体異性体を投与することを含む、緑内障、高眼圧症、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、高血圧性網膜症および網膜血管症の治療方法。

【請求項 10】

請求項 5 ~ 7 のいずれかに記載の一般式 (I) の化合物および / またはその塩もしくは立体異性体の医薬的有効量、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

30

【請求項 11】

局所投与に適した形態にある、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

一般式 (I) の化合物が、眼科的に許容される媒体中の溶液、懸濁液または乳液として投与される、請求項 10 または 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 5 に記載の一般式 (I) の化合物と、(i) - アドレナリン作用性アンタゴニスト、または(ii)プロスタグランジン類似体、または(iii) - アドレナリン作用性アゴニスト、あるいはそれらのニトロオキシ誘導体との混合物を含む医薬組成物。

40

【請求項 14】

請求項 5 に記載の一般式 (I) の化合物およびチモロールもしくはそのニトロオキシ誘導体の混合物を含む医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 5 に記載の一般式 (I) の化合物とラタノプロストまたはそのニトロオキシ誘導体との混合物を含む医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 10 に記載の組成物、ならびに(i) - アドレナリン作用性アンタゴニスト、または(ii)プロスタグランジン類似体、または(iii) - アドレナリン作用性アゴニスト、

50

あるいはそれらのニトロオキシ誘導体を、同時に、引き続いて、または前もって投与するための医薬的キット。

【請求項 17】

請求項 10～15 のいずれかに記載の医薬組成物を投与することを含む、緑内障、高眼圧症、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、高血圧性網膜症および網膜血管症の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、新規なカルボニックアンヒドラーゼ (carbonic anhydrase) 阻害剤誘導体に関する。より詳細には、本発明はドルゾラミド (dorzolamide) および ブリンゾラミド (brinzolamide) のニトロオキシ誘導体、それらを含む医薬組成物、ならびに緑内障、高眼圧症、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、高血圧性網膜症および網膜血管症の治療用医薬としてのそれらの使用に関する。

10

【背景技術】

【0002】

緑内障は眼神経の障害であり、しばしば眼内圧の上昇 (IOP) を伴い、進行性、不可逆性の失明へと進む。

米国でおよそ 300 万人の人々、世界では 1400 万人の人々が緑内障を患っており、これは世界で盲目の 3 番目の原因となっている。

20

緑内障は、眼中の液体 (水性液) の産生および排出の不均衡により眼圧が不健康なレベルまで上昇したときに起こる。

【0003】

- アドレナリン作用性アンタゴニスト、 - アドレナリン作用性アゴニスト、コリン作用性物質、プロスタグランジン類似物またはカルボニックアンヒドラーゼ阻害剤のような、眼中の水性液の産生を低下させるか、または該液体の排出を増加させる薬物を投与することにより、上昇した IOP を少なくとも部分的に制御できることが知られている。

【0004】

緑内障の治療に一般に用いられている医薬は、いくつかの副作用を伴っている。

局所用の - アドレナリン作用性アンタゴニストは、重篤な肺の副作用、うつ病、倦怠感、錯乱、不能症、脱毛症、不毛症および徐脈を示す。

30

局所用の - アドレナリン作用性アゴニストは、かなり高い出現率でアレルギー性または毒性の反応を有しており、局所用のコリン作用性物質 (縮瞳薬) は視覚の副作用を起すことがある。

【0005】

緑内障の治療に用いられる局所用のプロスタグランジン類似物 (ビマトプロスト、ラタノプロスト、トラボプラストおよびウノプロストン) は、虹彩の色素沈着の増加、眼性過敏症、結膜の充血、虹彩炎、ブドウ膜炎および黄斑エデマ (oedema) のような眼の副作用を起こすことがある (Martindale, 33 版、1445 頁)。

【0006】

40

最後に、経口のカルボニックアンヒドラーゼ阻害剤に伴う副作用は、倦怠感、食欲不振、うつ病、感覚異常および血清電解質異常を含む (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17 版、M. H. Beers および R. Berkow 編 Sec. 8, Ch. 100)。

【0007】

WO 2006/052899 は、新規なニトロソ化および / またはニトロシル化された化合物またはその医薬的に許容される塩、ならびにニトロソ化および / またはニトロシル化された少なくとも一つの化合物と、任意に N-オキサイドドナーおよび / または - アドレナリン作用性レセプターアゴニスト、ACE インヒビター、抗菌剤、 - アドレナリン作用性アンタゴニスト、カルボニックアンヒドラーゼ阻害剤、非ステロイド性抗炎症薬、プロスタグランジン、COX-2 阻害剤およびステロイドからなる群から選択される少なくとも一つの治療薬

50

とを含む、眼の障害を治療する新規な組成物を開示している。

【発明の概要】

【0008】

本発明の目的は、親化合物に伴う副作用を除くか、少なくとも低減させるだけでなく、医薬としての活性を改善し得る、カルボニックアンヒドラーゼ阻害剤の新規な誘導体を提供することである。

【0009】

驚くべきことに、カルボニックアンヒドラーゼ阻害剤のニトロオキシ誘導体が、元のカルボニックアンヒドラーゼに比べて、より広範な薬理活性、高められた忍容性、および持続性の眼圧低下作用のいずれの点においても、著しく改善された総体的なプロファイルを有することが見出された。

10

【0010】

特に、本発明のカルボニックアンヒドラーゼ阻害剤ニトロ誘導体は、高眼圧症の治療および緑内障の予防に用いられ得ることが確認された。

さらに、本発明の誘導体は、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、高血圧性網膜症および網膜血管症の治療に有効であることが見出された。

【0011】

本発明の化合物は、末梢の虹彩切開術またはレーザーイリドプラスティ (iridoplasty) を受けた開放視覚型緑内障または慢性の視角閉鎖症を患っている患者において、眼内圧の低下を示す。

20

【0012】

本発明の目的は、酸化窒素を放出し得るカルボニックアンヒドラーゼ阻害剤の有効量を投与することを含む、それを必要としている患者における眼の障害、特に緑内障、高眼圧症、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、高血圧性網膜症および網膜血管症を治療する方法である。

【0013】

カルボニックアンヒドラーゼ阻害剤は、イソエンザイムCAIIに対する阻害定数( $K_i$ )を0.01-200 nMの範囲に有する化合物である。該カルボニックアンヒドラーゼ活性は、以下に報告されるように、カルボニックアンヒドラーゼ阻害に対する試験により測定される。

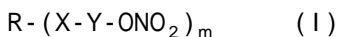
【0014】

酸化窒素を放出し得るカルボニックアンヒドラーゼ阻害剤は、血管緊張低下において1-50  $\mu$ Mの範囲の $EC_{50}$  値を有する化合物である。該血管緊張低下は、以下に報告されるように、血管の緊張に対する試験により測定される。

30

【0015】

より具体的には、本発明の目的は、次の一般式(I)のドルゾラミドおよびプリンゾラミドのニトロ誘導体、およびその医薬的に許容される塩または立体異性体である：



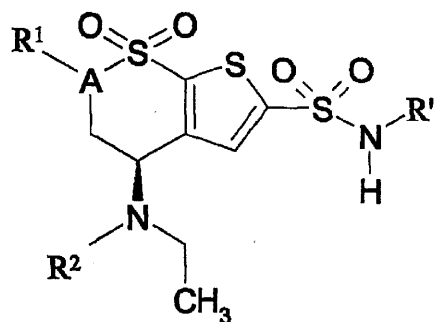
(式中、

m は 1 または 2 の整数であり；

R は

40

## 【化 1】



(II)

10

(ここで、

R<sup>1</sup> は -CH<sub>3</sub> または -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>であり；R<sup>2</sup> はH または一つの基-(X-Y-ONO<sub>2</sub>)に結合し得る遊離原子価であり；R' は H または一つの基 -(X-Y-ONO<sub>2</sub>) に結合し得る遊離原子価であり；

A は炭素または窒素原子であり；

X は -CO-、-COO-であり；

Y は次の意味を有する 2 価の基である；

## 【 0 0 1 6 】

a) - ハロゲン原子、ヒドロキシ、-ONO<sub>2</sub> もしくは T (ここで、Tは-OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> アルキル)-ONO<sub>2</sub> または-O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> アルキル)-ONO<sub>2</sub>である) からなる群から選択される一つ以上の置換基で任意にされていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> アルキレン；

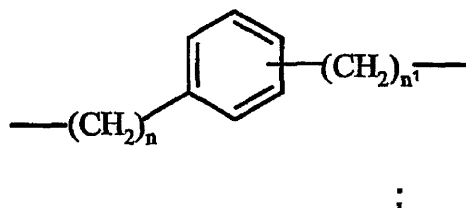
20

- 環が側鎖T<sub>1</sub> (ここでT<sub>1</sub> は直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> アルキルである) で任意に置換されていてもよい、シクロアルキレン環中に 5 ~ 7 の炭素原子を有するシクロアルキレン；

## 【 0 0 1 7 】

b)

## 【化 2】

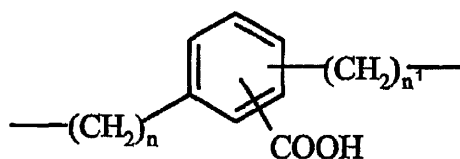


30

## 【 0 0 1 8 】

c)

## 【化 3】



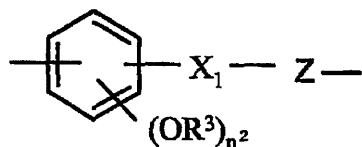
40

(ここで、n は 0 ~ 20 の整数であり、n<sup>1</sup> は 1 ~ 20 の整数である)

## 【 0 0 1 9 】

d)

【化 4】



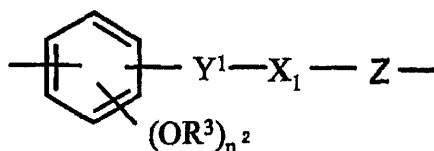
(ここで、 $X_1$  は  $-\text{OCO}-$  または  $-\text{COO}-$  であり、 $R^3$  は  $\text{H}$  または  $-\text{CH}_3$  であり、 $Z$  は  $-(\text{CH}_2)_n$ 、 $n^1$  または上記の b) で定義された 2 価の基であり、 $n^1$  は上記で定義されたとおりであり、 $n^2$  は 0~2 の整数である)

【0020】

10

e)

【化 5】



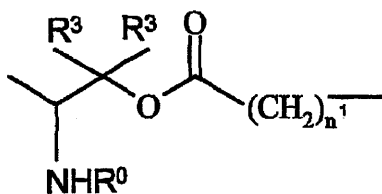
(ここで、 $Y^1$  は  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{n_2}-$  または  $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{n_2}-$  であり、 $Z$ 、 $n^1$ 、 $n^2$ 、 $R^3$  および  $X_1$  は上記で定義されたとおりである)

【0021】

20

f)

【化 6】



(ここで、 $n^1$  および  $R^3$  は上記で定義されたとおりであり、 $R^0$  は  $\text{H}$  または  $-\text{COCH}_3$  である、

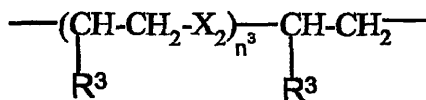
30

ただし、 $Y$  が b)-f) で述べられた 2 価の基から選択されるとき、末端の  $-\text{ONO}_2$  基は  $-(\text{CH}_2)_{n_1}$  に結合している)

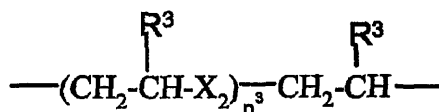
【0022】

g)

【化 7】



40

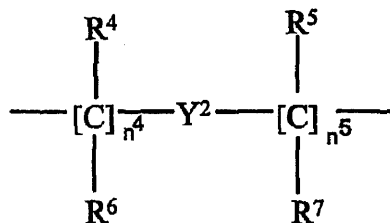


(ここで、 $X_2$  は  $-\text{O}-$  または  $-\text{S}-$  であり、 $n^3$  は 1~6 の整数であり、 $R^3$  は上記で定義されたとおりである) ;

【0023】

h)

## 【化 8】

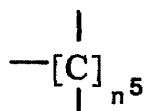


(ここで、 $n^4$ は0~10の整数であり、 $n^5$ は1~10の整数であり、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ は、同一または異なって、H または直鎖状もしくは分枝鎖状の $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  アルキルである) ;

10

ここで、 $-\text{ONO}_2$ 基は

## 【化 9】



(ここで、 $n^5$ は上記で定義されたとおりである)

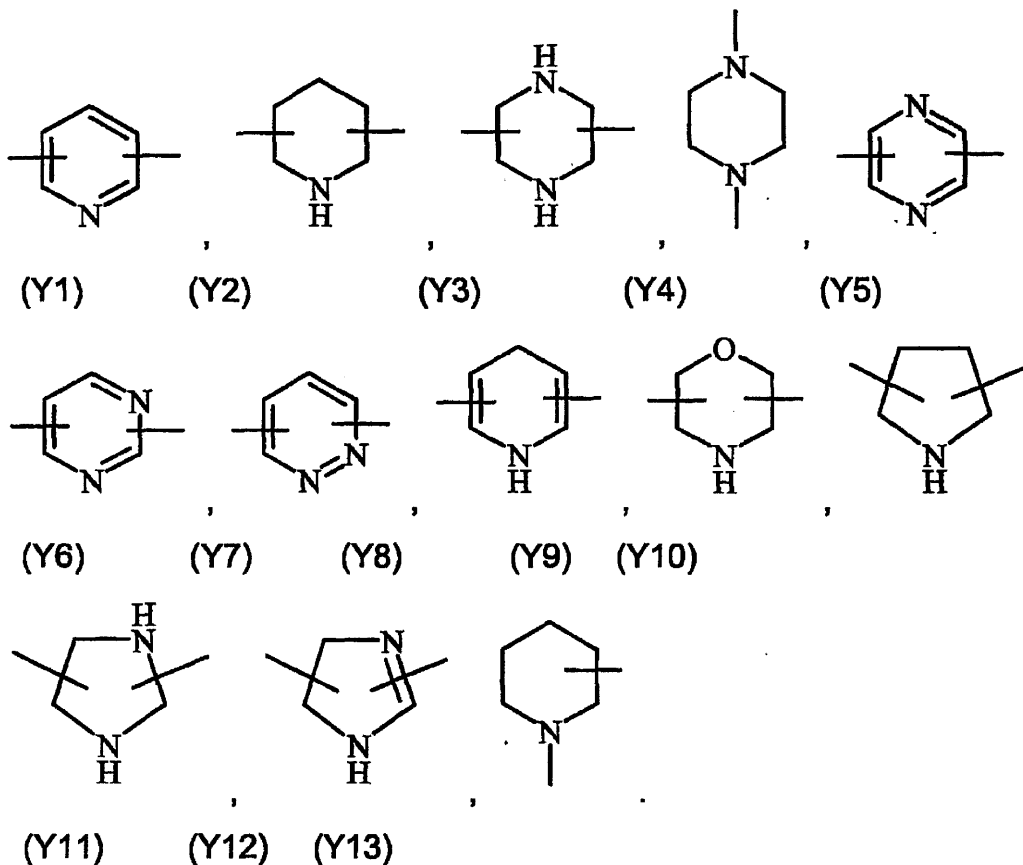
に結合している)、

## 【0024】

$\text{Y}^2$ は窒素、酸素、硫黄から選択される一つ以上のヘテロ原子を含む複素環式飽和もしくは不飽和の、または芳香族の5もしくは6員環であり、

20

## 【化 10】



30

40

からなる群から選択される)。

## 【0025】

この明細書で用いられている用語「 $\text{C}_1$ - $\text{C}_{20}$  アルキレン」は、分枝鎖状もしくは直鎖状の $\text{C}_1$ - $\text{C}_{20}$ の炭化水素鎖を意味し、好ましくはメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、 $n$ -ブチレン、ペンチレン、 $n$ -ヘキシレンなどのような1~10の炭素原子を有する

50

アルキレンを意味する。

【 0 0 2 6 】

この明細書で用いられている用語「 $C_1$ - $C_{10}$  アルキル」は、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチルなどを含む、1 ~ 10 の炭素原子を有する、分枝鎖状もしくは直鎖状のアルキル基を意味する。

【 0 0 2 7 】

この明細書で用いられている用語「シクロアルキレン」は、直鎖状もしくは分枝鎖状の( $C_1$ - $C_{10}$ )-アルキル、好ましくは $CH_3$ のような側鎖で任意に置換されていてもよい、5 ~ 7 の炭素原子を有する環を意味し、シクロペンチレン、シクロヘキシレンを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【 0 0 2 8 】

この明細書で用いられている用語「複素環」は、例えばピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピロリジン、モルホリン、イミダゾールなどのような、窒素、酸素、硫黄から選択される一つ以上のヘテロ原子を含む、飽和、不飽和もしくは芳香族の5または6員環を意味する。

【 0 0 2 9 】

式(1)の好ましい化合物は、 $m$ 、 $R$  および  $X$  が上記で定義されたとおりであり、 $Y$  が次の意味を有する2価の基である化合物である。

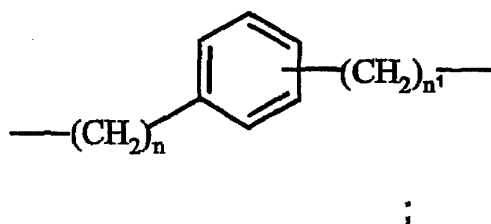
- a) - ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-ONO_2$  もしくは  $T$  (ここで、 $T$  は  $-OC(O)(C_1-C_{10})$  アルキル) $-ONO_2$  または  $-O(C_1-C_{10})$  アルキル) $-ONO_2$  である) からなる群から選択される一つ以上の置換基で任意にされていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状の $C_1$ - $C_{20}$  アルキレン；  
 - 環が側鎖 $T_1$  (ここで $T_1$  は $CH_3$ である) で任意に置換されていてもよい、シクロアルキレン環中に5 ~ 7 の炭素原子を有するシクロアルキレン；

20

【 0 0 3 0 】

b)

【 化 1 1 】

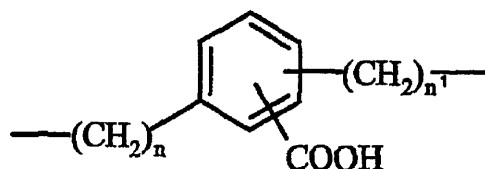


30

【 0 0 3 1 】

c)

【 化 1 2 】



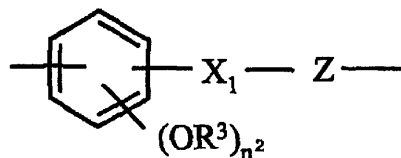
40

(ここで、 $n$  は0 ~ 5の整数であり、 $n^1$  は1 ~ 5の整数である)

【 0 0 3 2 】

d)

【化 1 3】



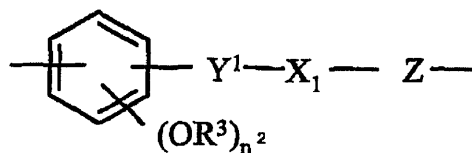
(ここで、 $X_1$  は  $-\text{OCO}-$  または  $-\text{COO}-$  であり、 $R^3$  は  $\text{H}$  または  $-\text{CH}_3$  であり、 $Z$  は  $-(\text{CH}_2)_{n_1}-$  または上記のb)で定義された2価の基であり、 $n^1$  は1~10の整数であり、 $n^2$  は0~2の整数である)

【0033】

10

e)

【化 1 4】



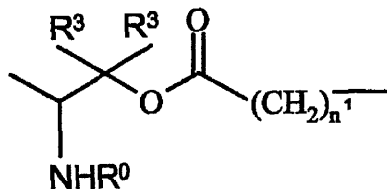
(ここで、 $Y^1$  は  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  または  $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{n_2}-$  であり、 $Z$ 、 $n^1$ 、 $n^2$ 、 $R^3$  および  $X_1$  は上記で定義されたとおりである)

【0034】

20

f)

【化 1 5】



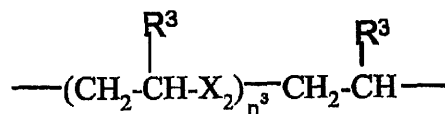
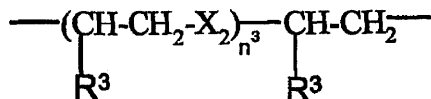
(ここで、 $n^1$  および  $R^3$  は上記で定義されたとおりであり、 $R^0$  は  $-\text{COCH}_3$  である、ただし、 $Y$  がb)-f)で述べられた2価の基から選択されるとき、末端の  $-\text{ONO}_2$  基は  $-(\text{CH}_2)_{n_1}$  に結合している)

30

【0035】

g)

【化 1 6】



40

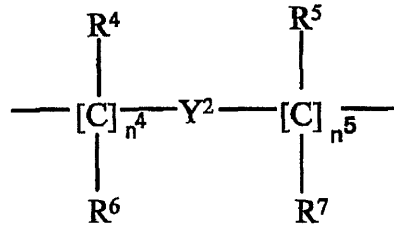
(ここで、 $X_2$  は  $-\text{O}-$  または  $-\text{S}-$  であり、 $n^3$  は1~4の整数であり、 $R^3$  は上記で定義されたとおりである) ;

【0036】

h)



【化 1 7】

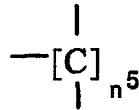


(ここで、 $n^4$ は0～3の整数であり、 $n^5$ は1～3の整数であり、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ はHである)；

10

ここで、 $-\text{ONO}_2$ 基は

【化 1 8】



(ここで、 $n^5$ は上記で定義されたとおりである)

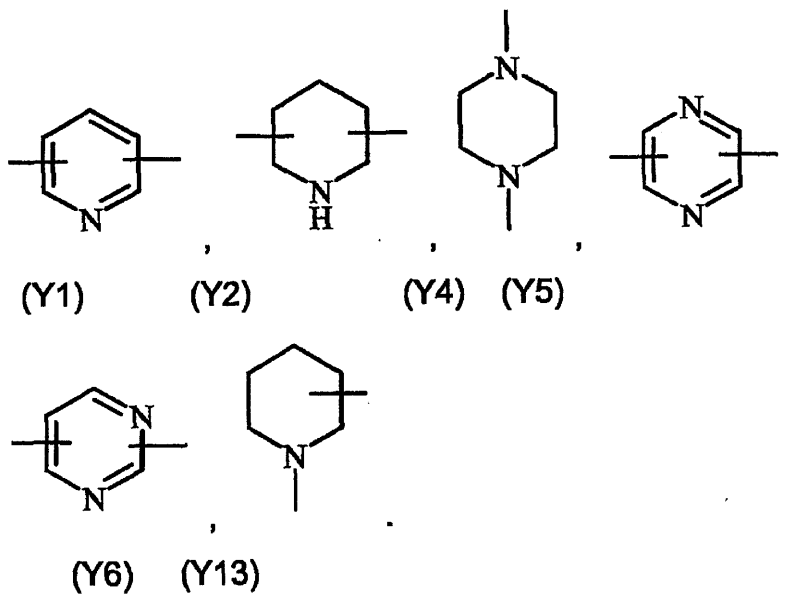
に結合している、

【0 0 3 7】

$\text{Y}^2$ は

20

【化 1 9】



30

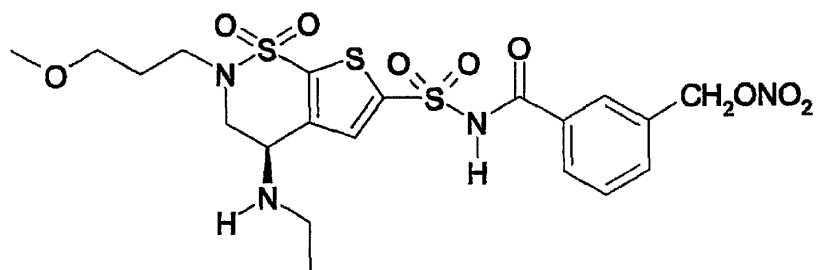
から選択される。

【0 0 3 8】

40

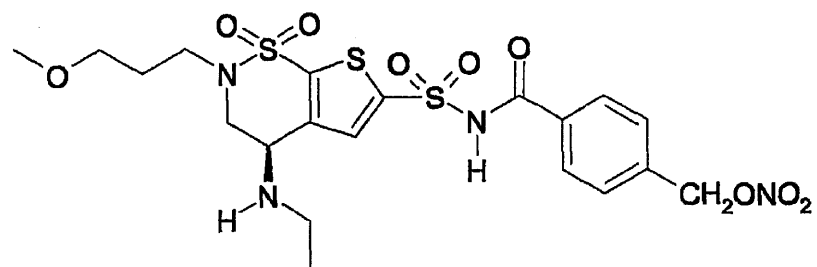
以下の化合物は、本発明による好ましい化合物である。

【化 20】



(1)

10

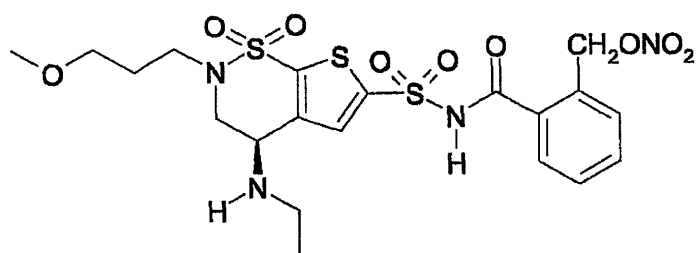


(2)

20

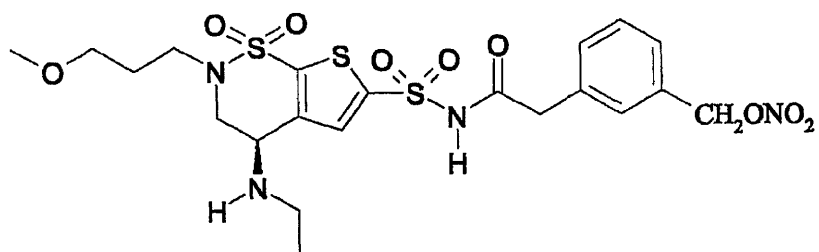
【 0039】

【化 2 1】



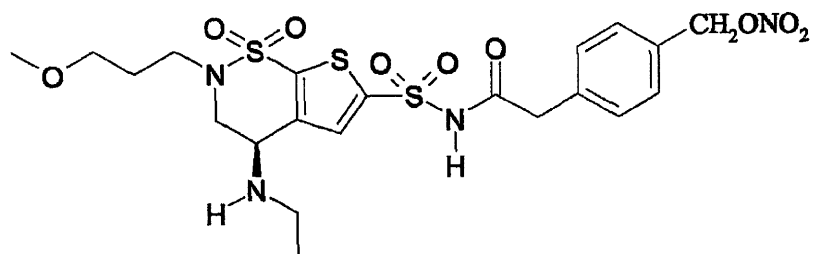
3)

10



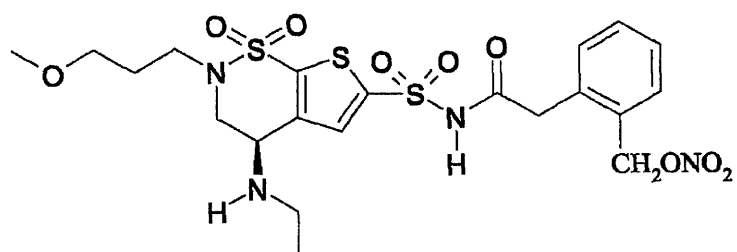
(4)

20



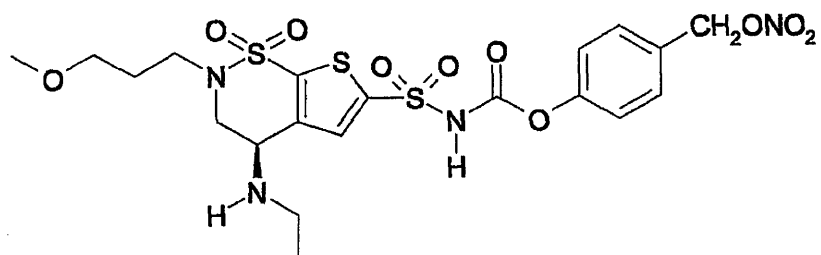
(5)

30



(6)

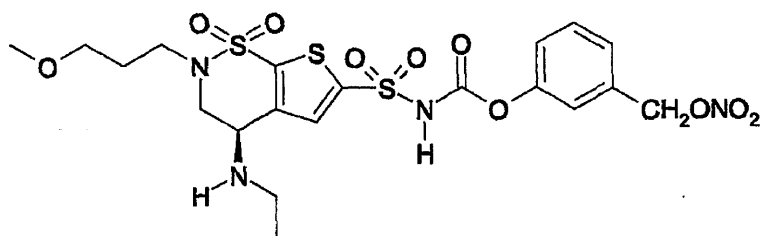
40



(7)

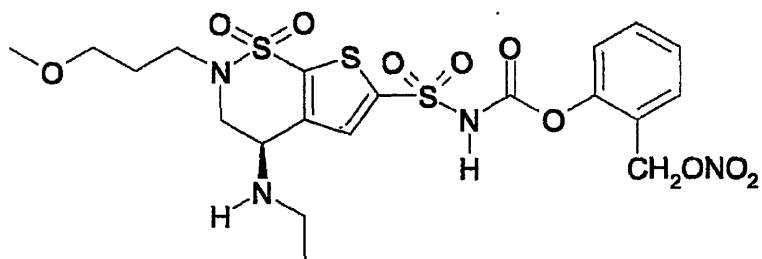
【 0 0 4 0 】

【化 2 2】



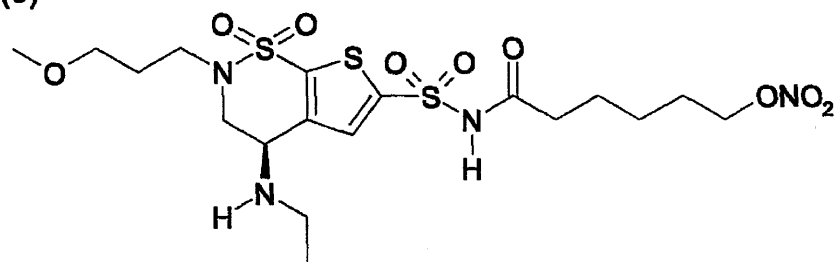
(8)

10



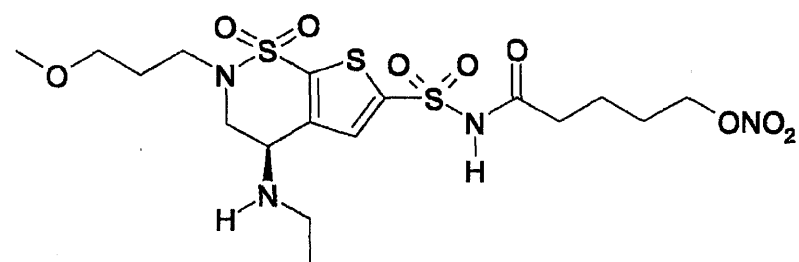
(9)

20



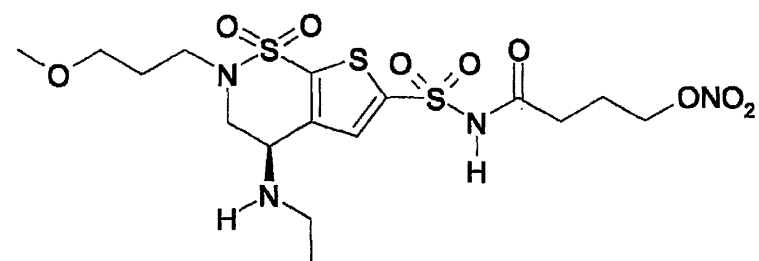
(10)

30



(11)

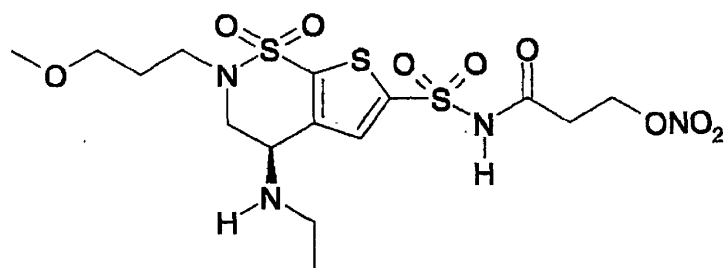
40



(12)

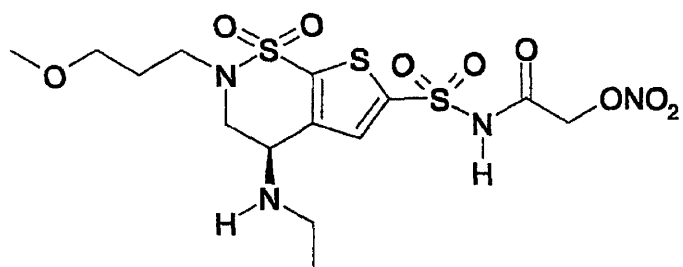
【 0 0 4 1 】

【化 2 3】



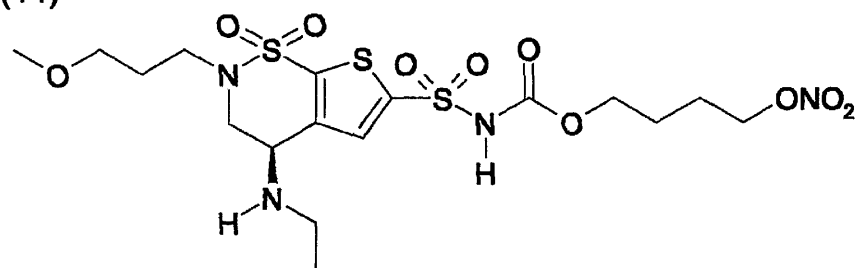
(13)

10



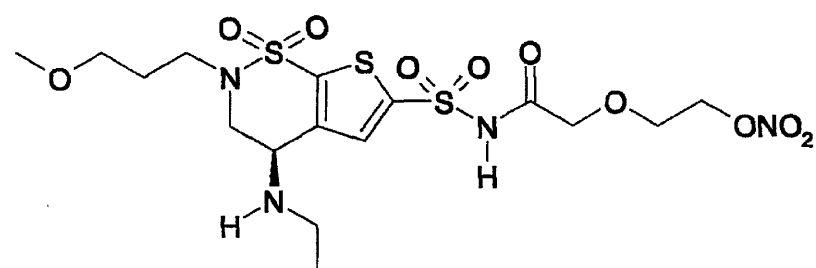
(14)

20



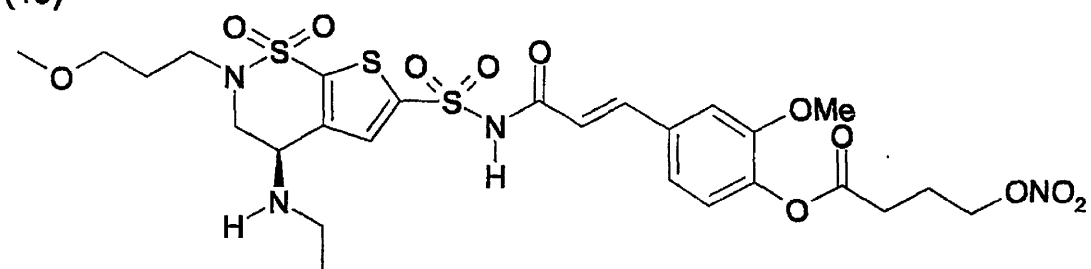
(15)

30



(16)

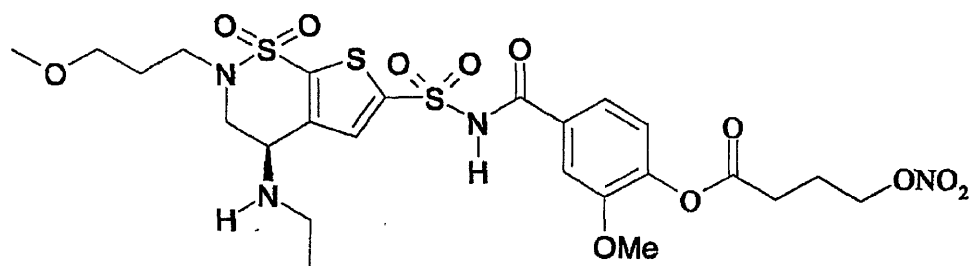
40



(17)

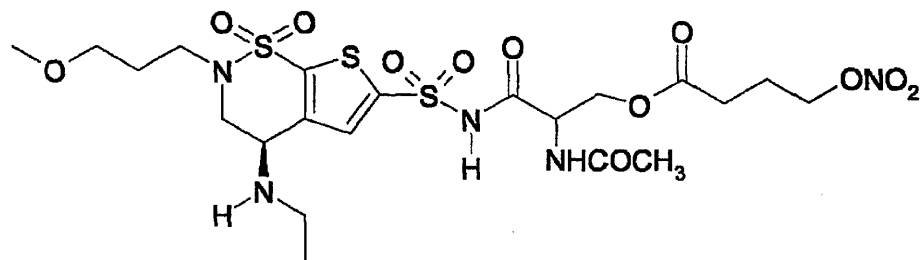
【 0 0 4 2 】

【化 2 4】



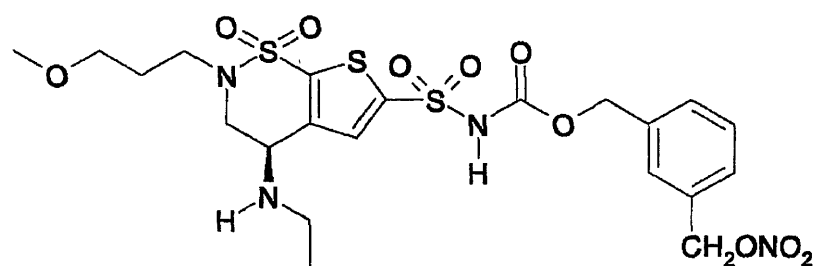
(18)

10



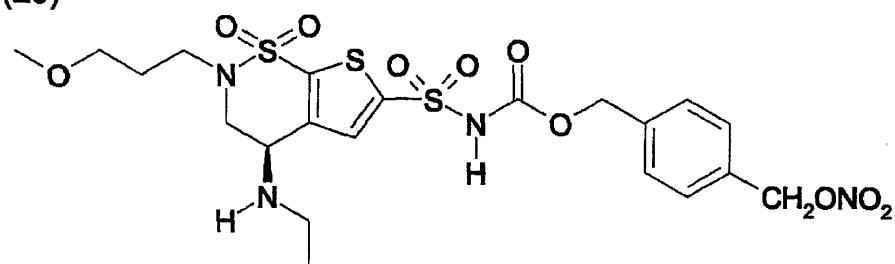
(19)

20



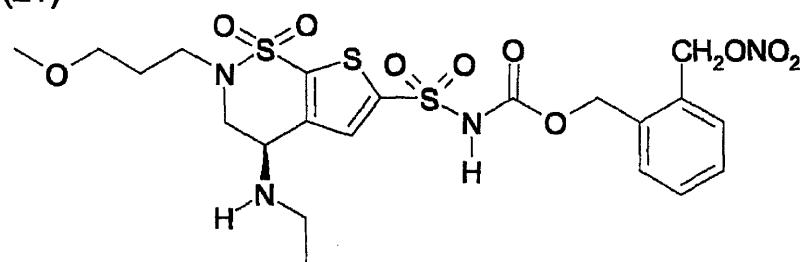
(20)

30



(21)

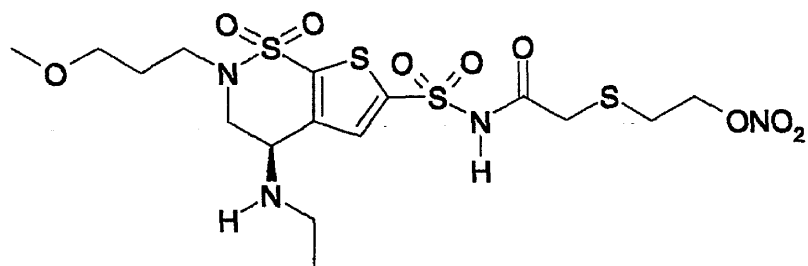
40



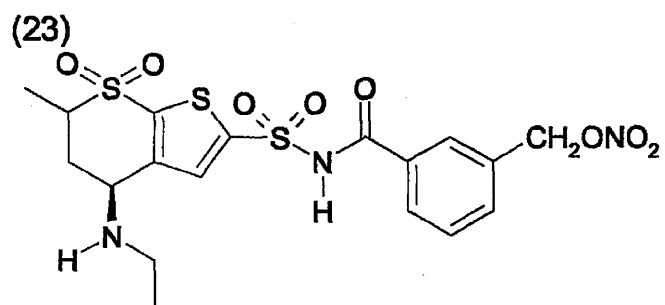
(22)

【 0 0 4 3 】

【化 25】

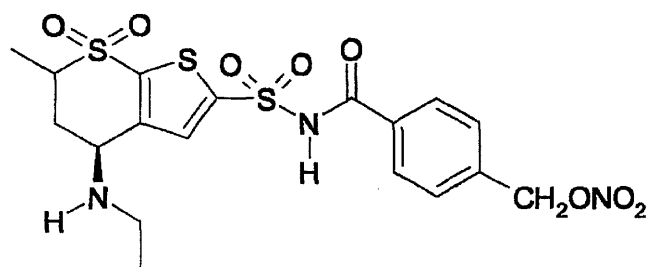


10



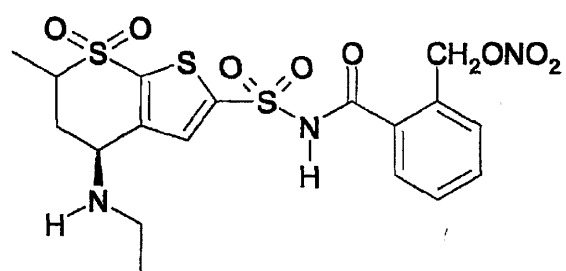
(24)

20



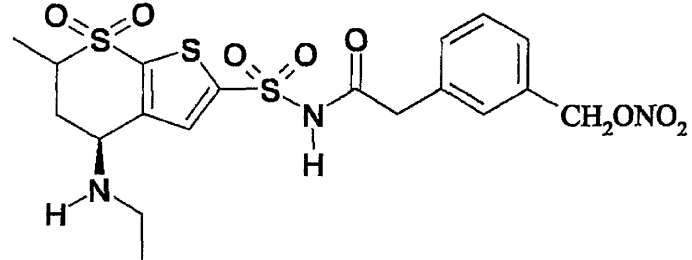
(25)

30



(26)

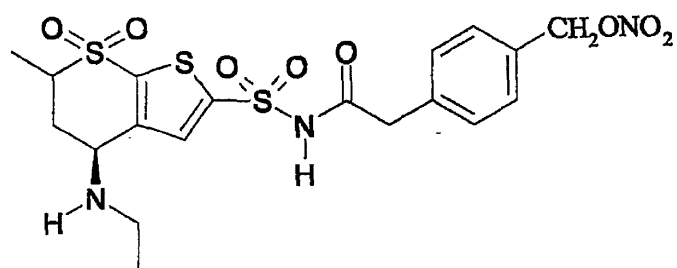
40



(27)

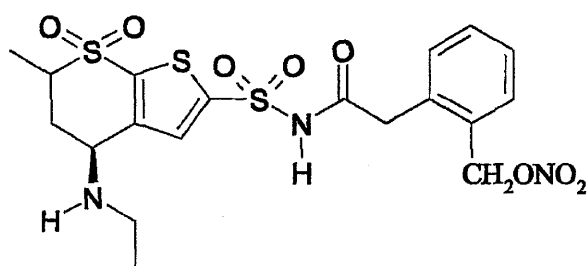
【 0 0 4 4 】

【化 2 6】



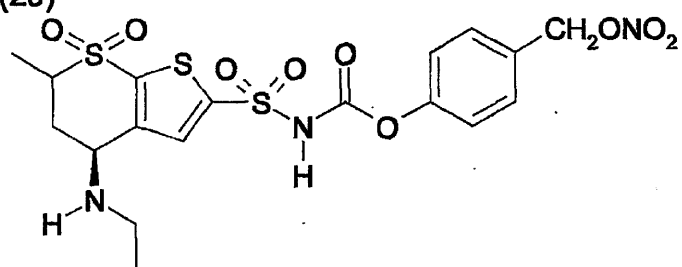
10

(28)

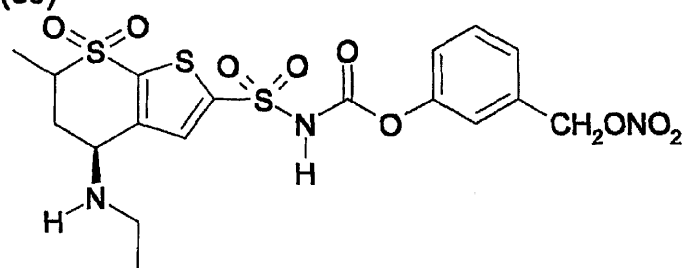


20

(29)

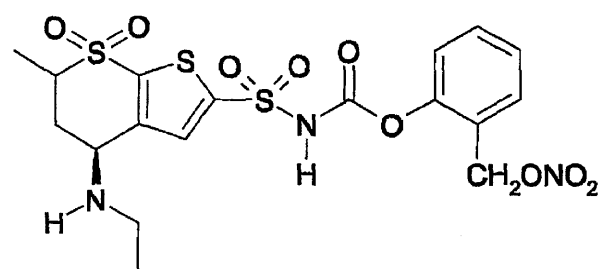


(30)



30

(31)



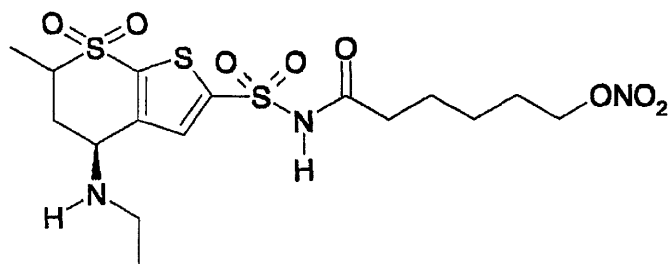
40

(32)

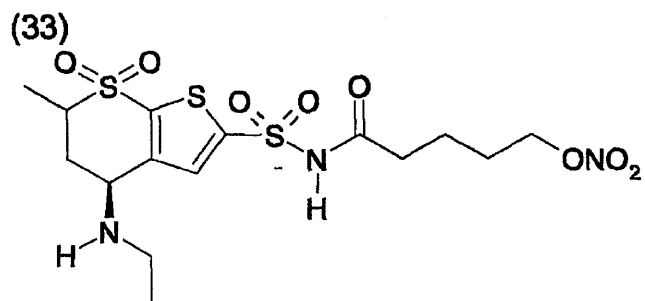
【 0 0 4 5 】



【化 2 7】

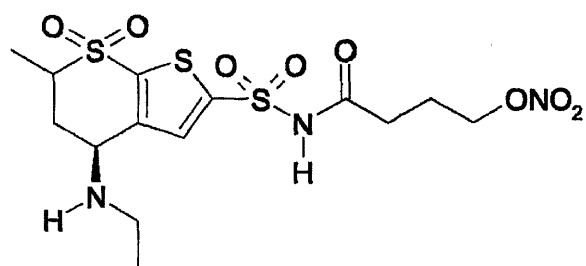


10



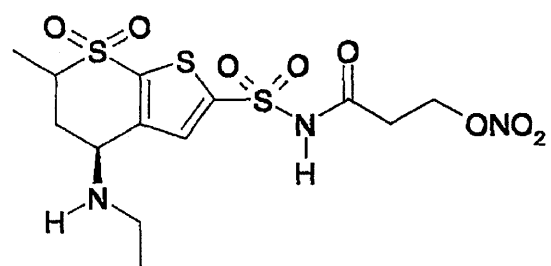
(34)

20



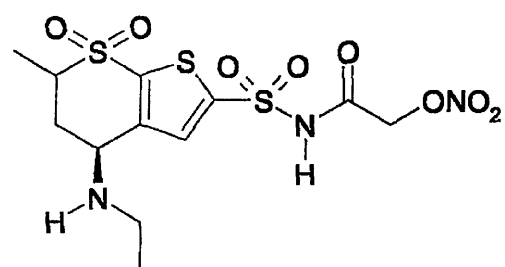
(35)

30



(36)

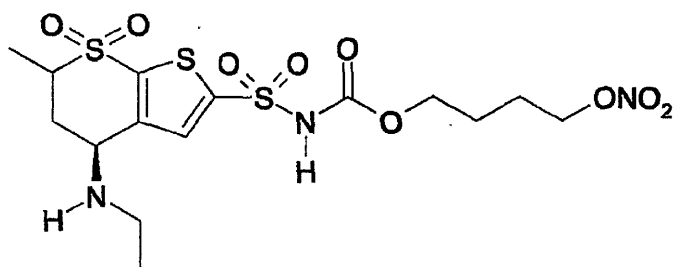
40



(37)

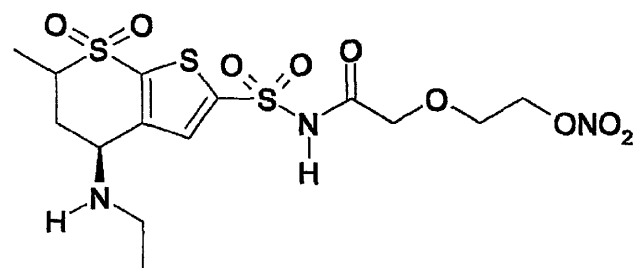
【 0 0 4 6 】

【化 2 8】



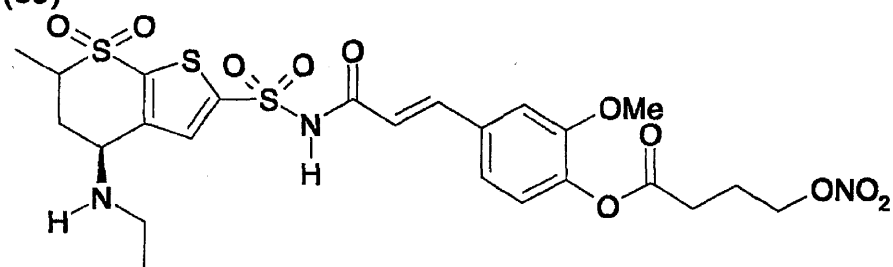
(38)

10



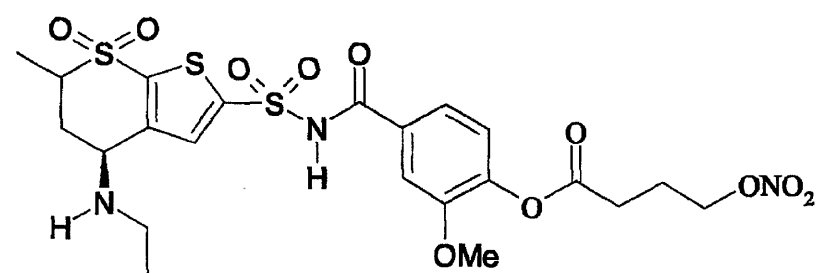
(39)

20



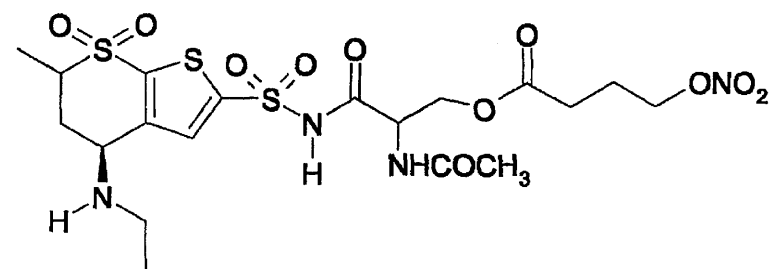
(40)

30



(41)

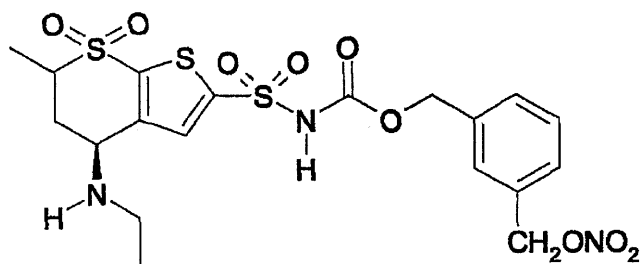
40



(42)

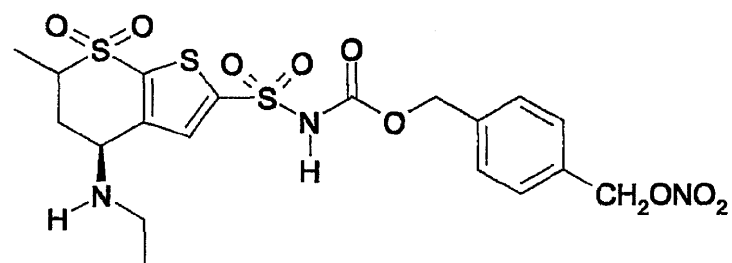
【 0 0 4 7 】

【化 2 9】



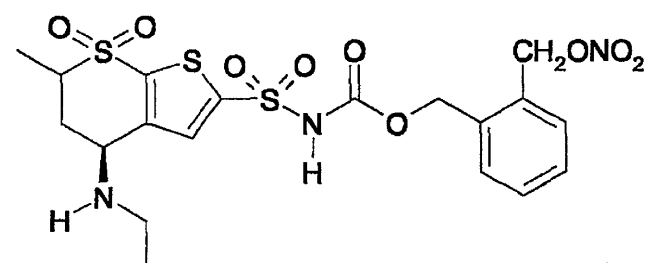
(43)

10



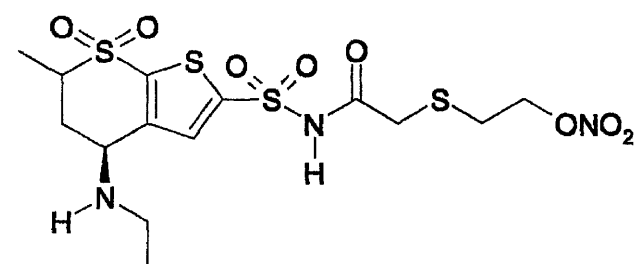
(44)

20



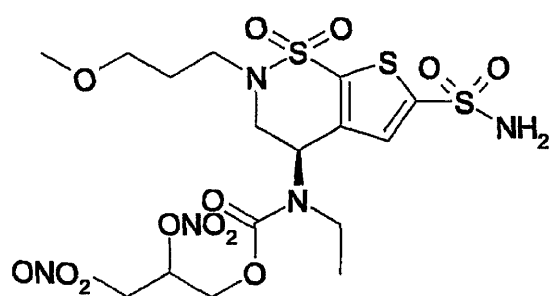
(45)

30



(46)

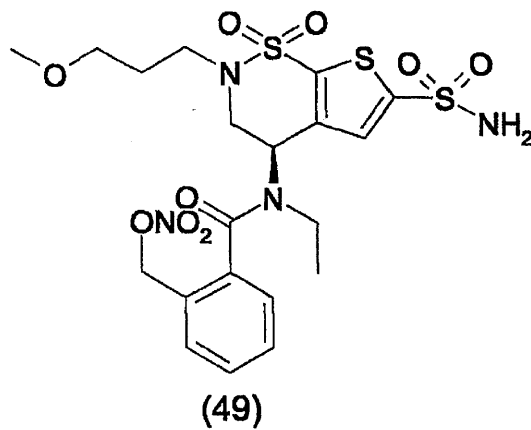
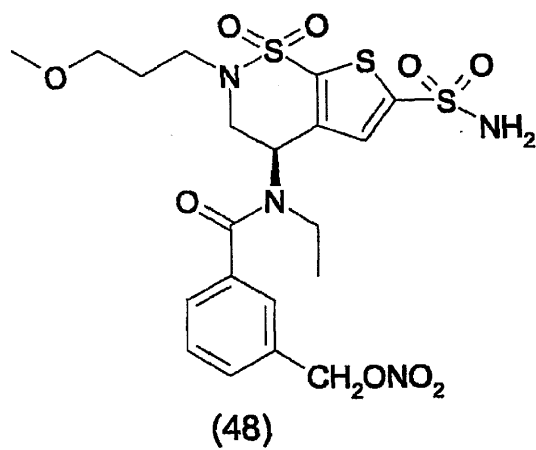
40



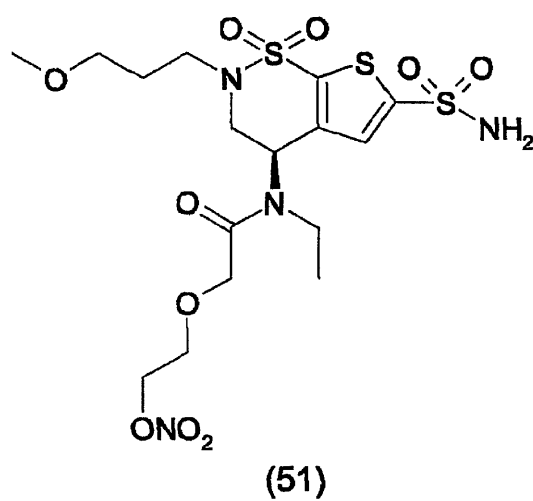
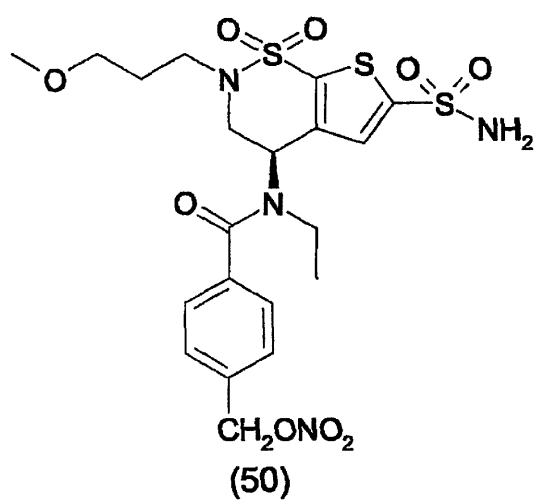
(47)

【 0 0 4 8 】

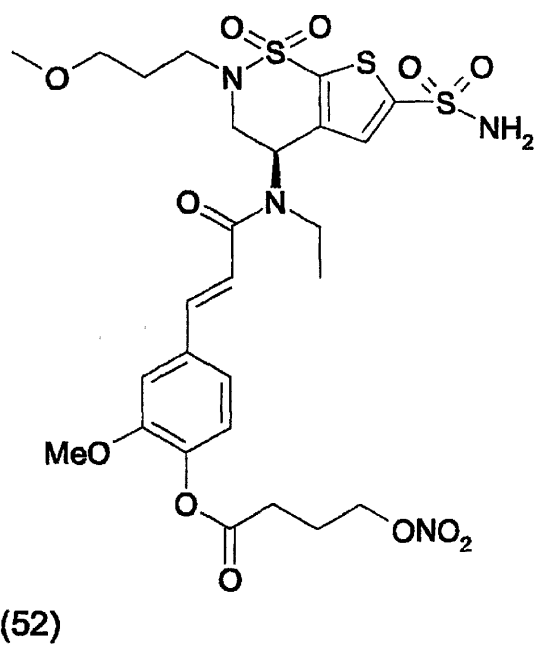
【化 3 0】



10



20

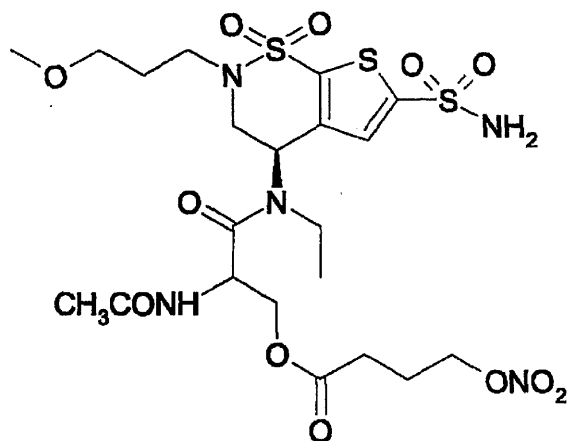


30

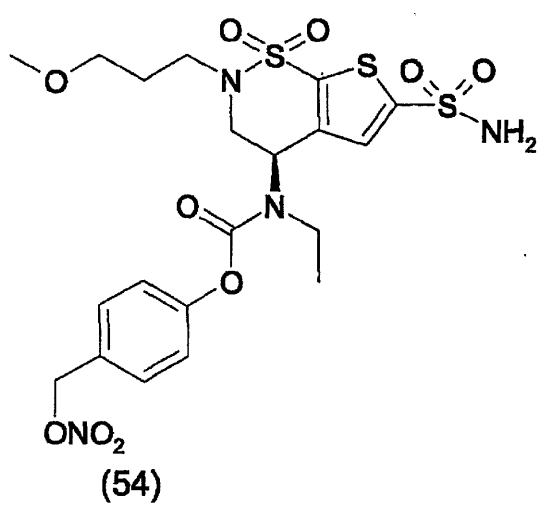
40

【 0 0 4 9 】

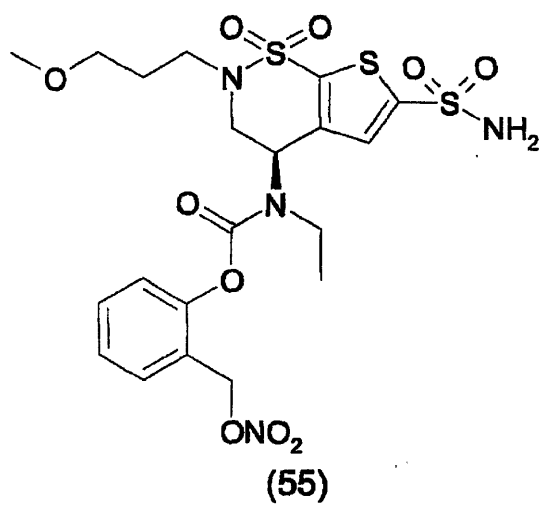
【化 3 1】



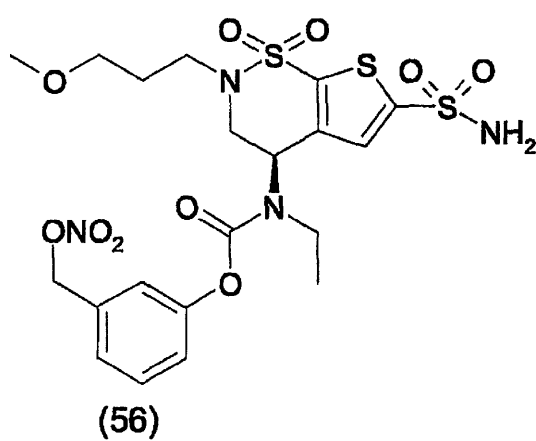
(53)



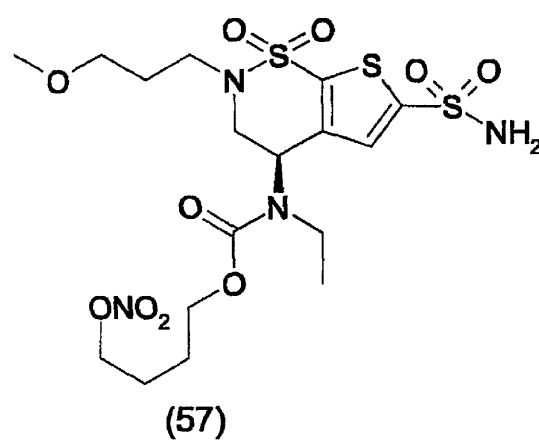
(54)



(55)



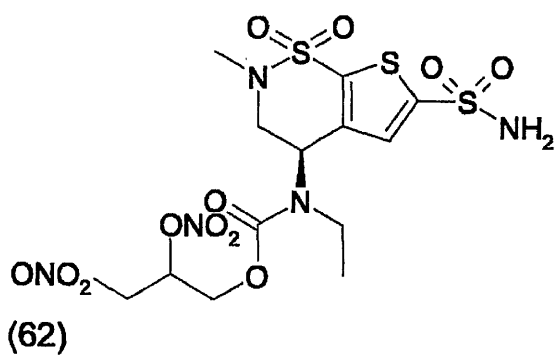
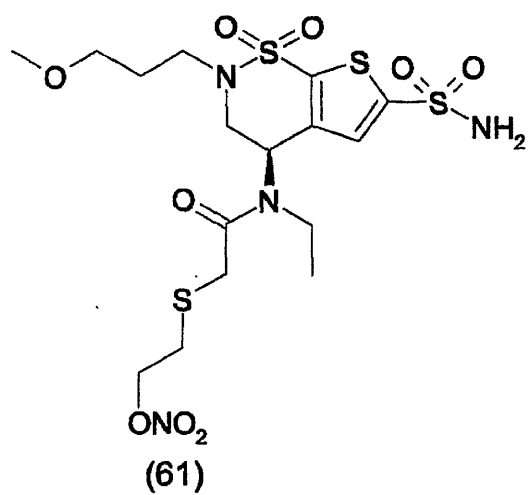
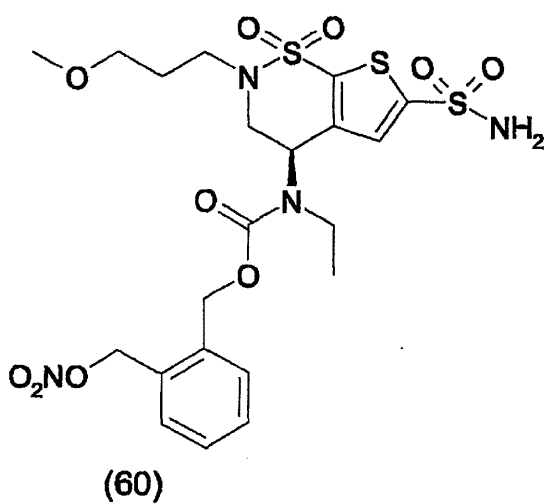
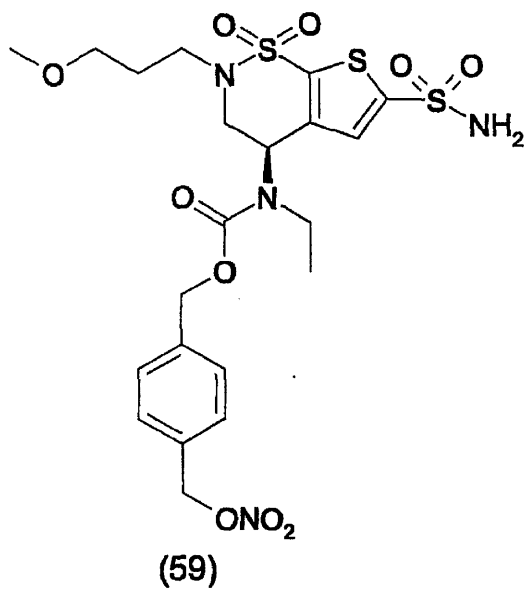
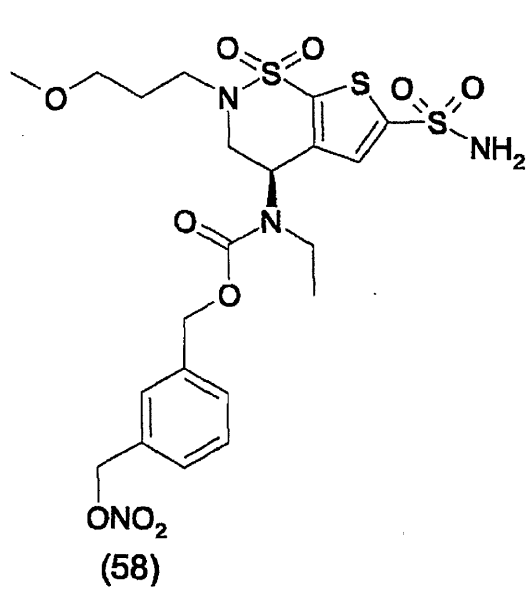
(56)



(57)

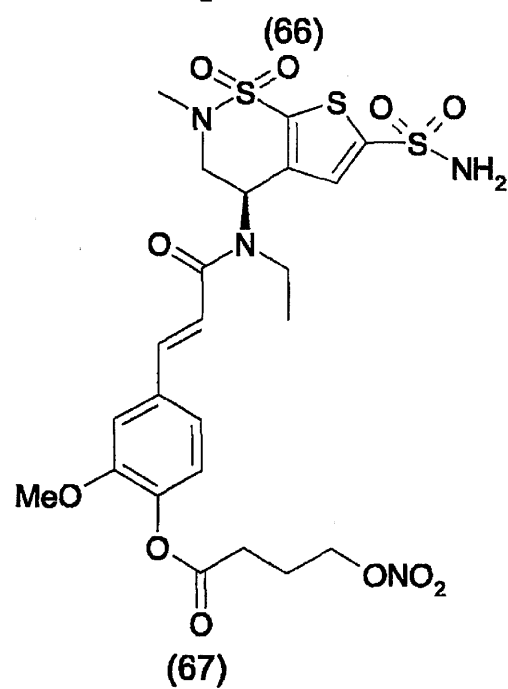
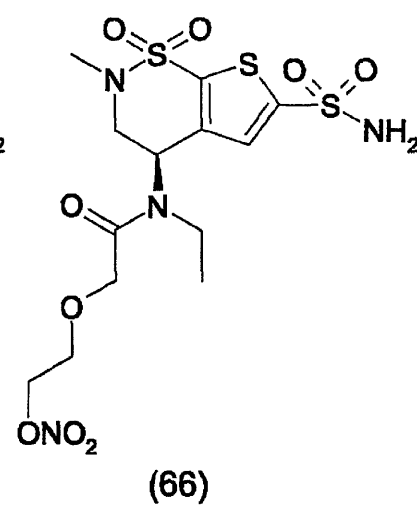
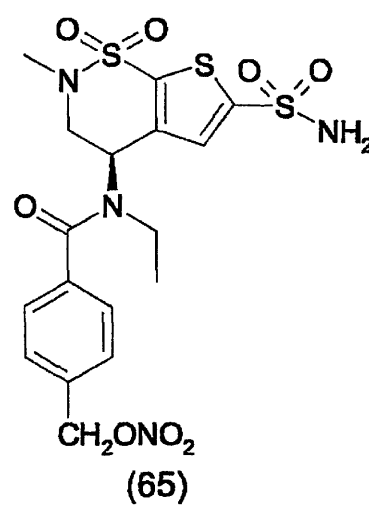
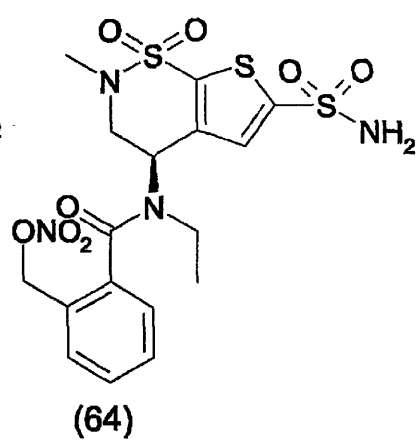
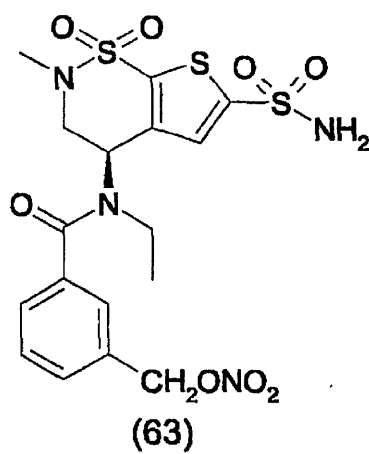
【 0 0 5 0 】

【化 3 2】



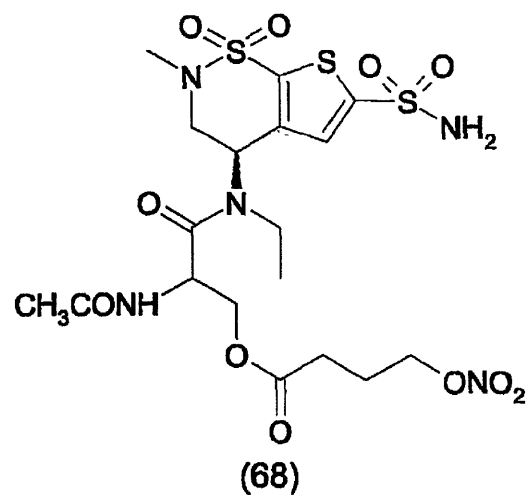
【 0 0 5 1 】

【化 3 3】

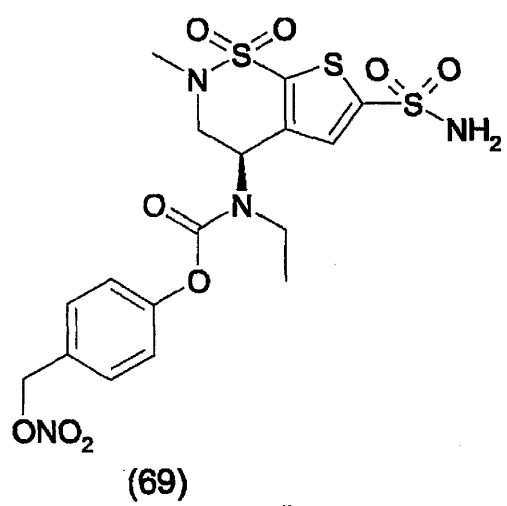


【 0 0 5 2 】

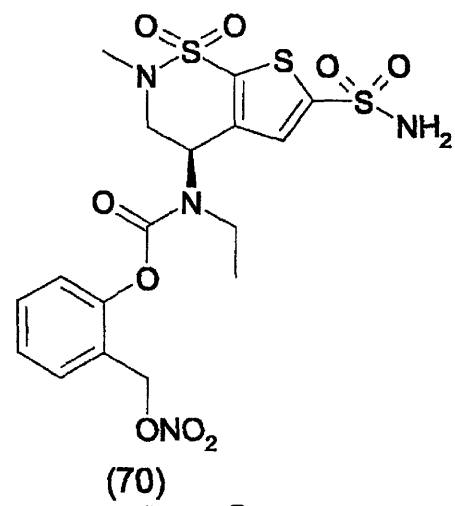
【化 3 4】



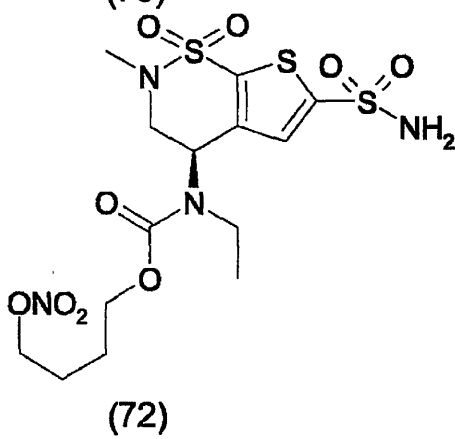
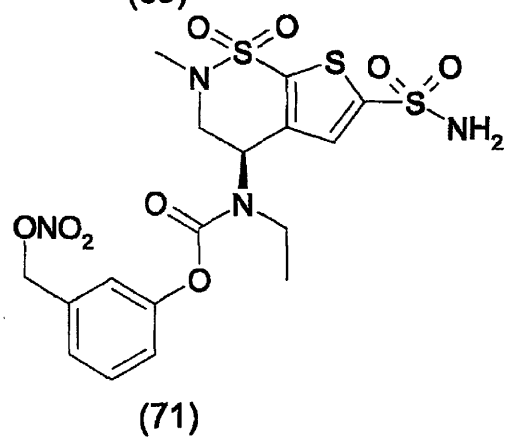
10



20



30

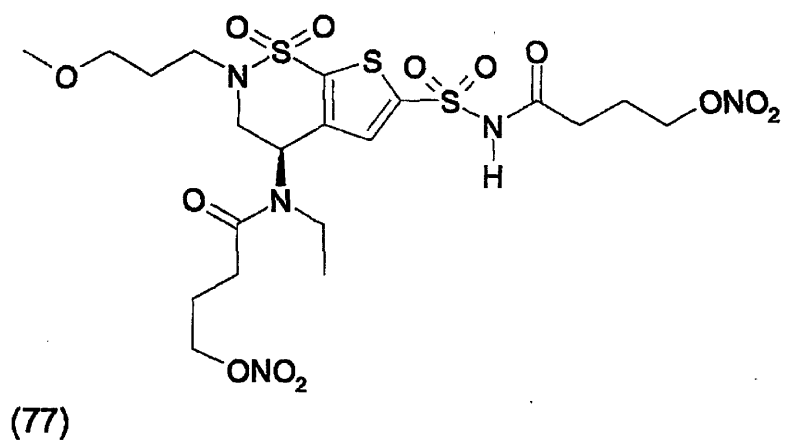
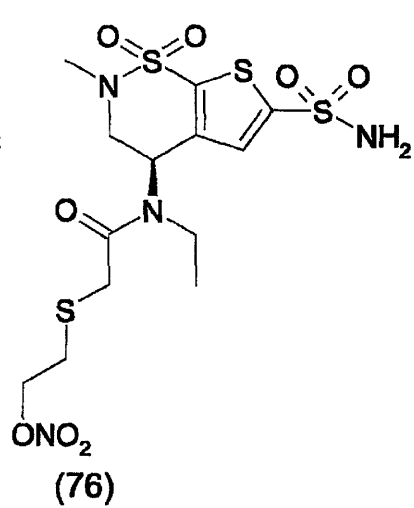
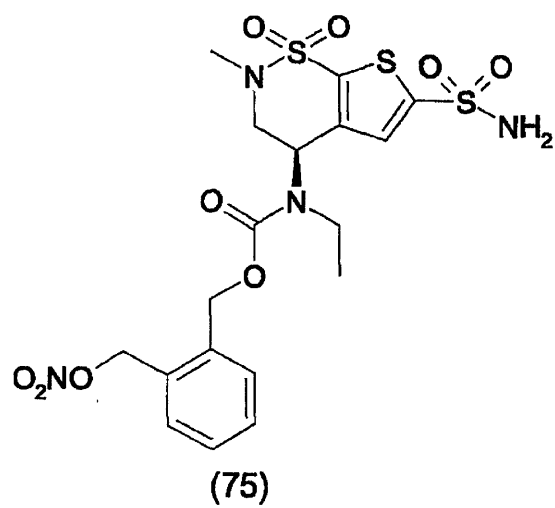
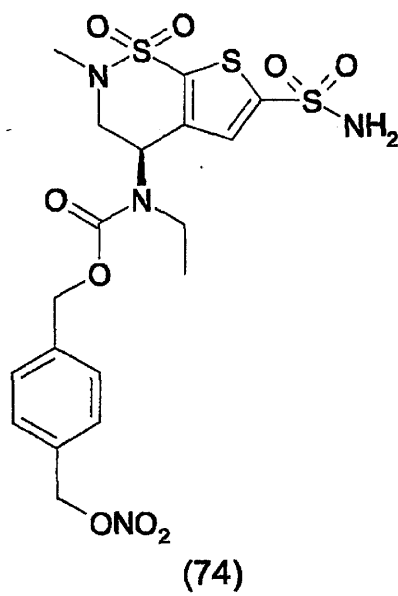
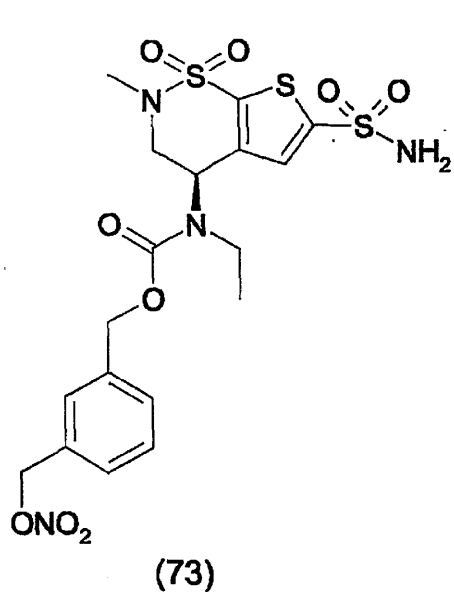


40

【 0 0 5 3 】

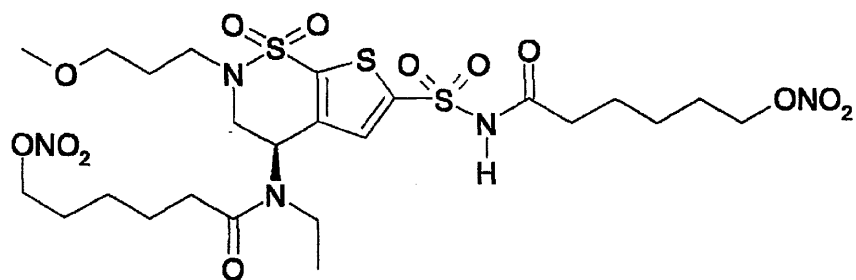


【化 3 5】

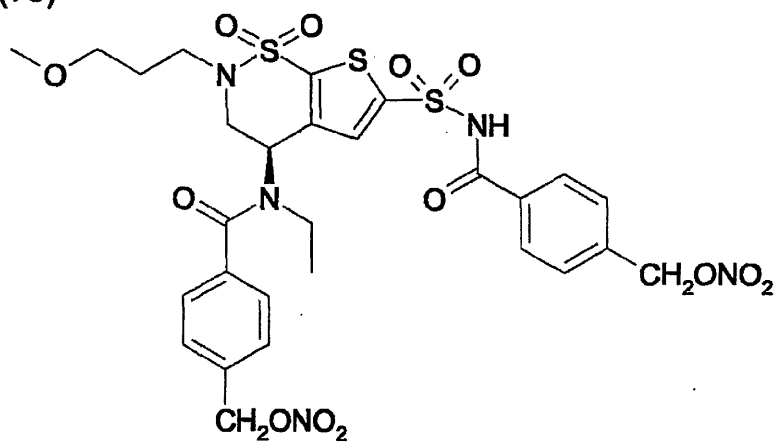


【 0 0 5 4 】

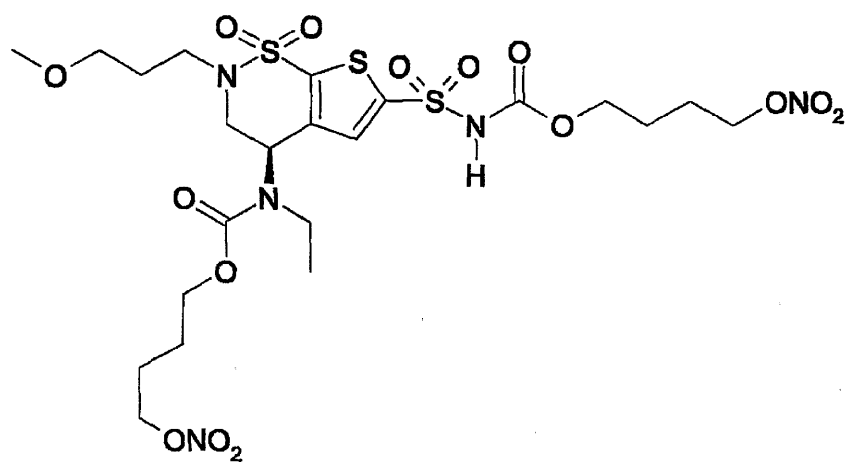
【化 3 6】



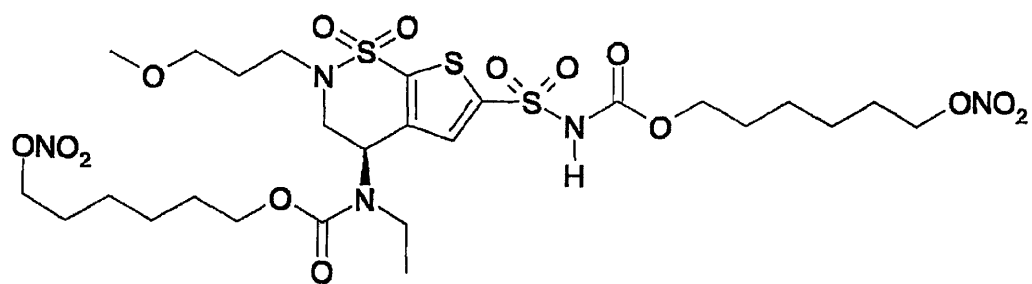
(78)



(79)



(80)



(81)

【 0 0 5 5 】

10



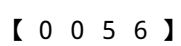
(82)



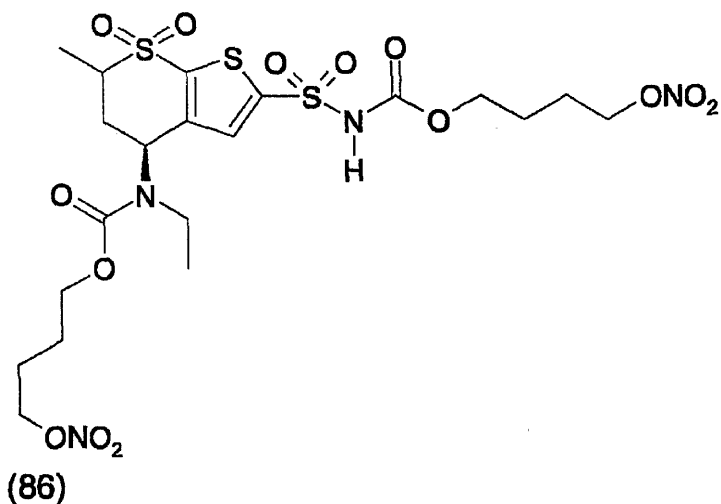
(83)



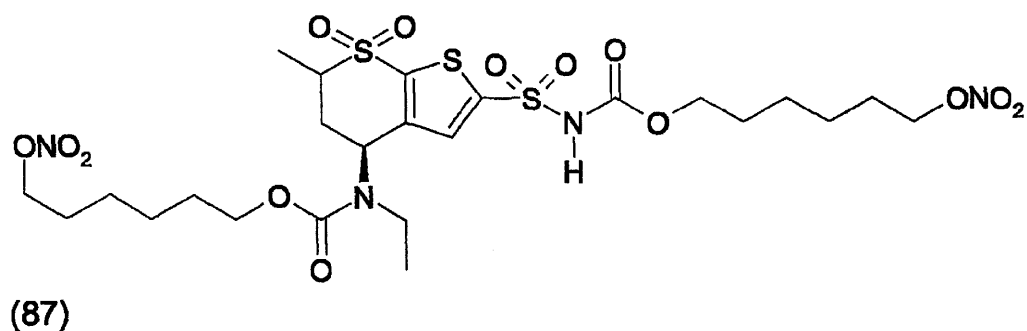
(84)



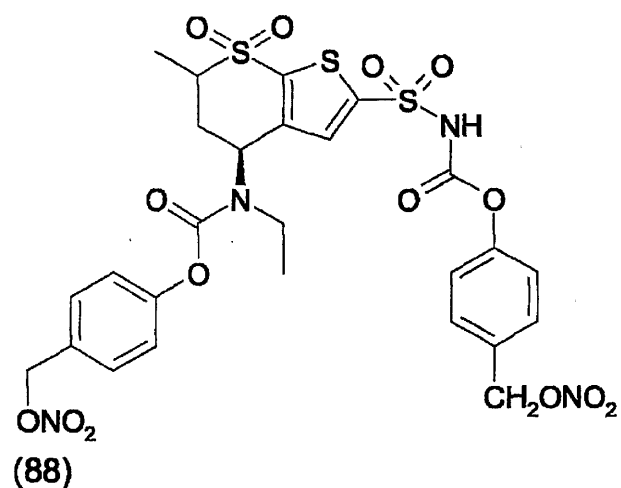
## 【化 3 8】



10



20



30

## 【0057】

上記のように、本発明は、式(1)の化合物の医薬的に許容される塩およびその立体異性体も含む。

40

医薬的に許容される塩の例は、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびアルミニウムの水酸化物のような無機塩基との塩、またはリジン、アルギニン、トリエチルアミン、ジベンジルアミン、ピペリジンおよびその他の許容される有機アミンのような有機塩基との塩の両方である。

## 【0058】

本発明による化合物は、その分子内に塩となり得る窒素原子を1つ含むとき、アセトニトリル、テトラヒドロフランのような有機溶媒中で、有機酸または無機酸と反応させることにより、対応する塩に変換することができる。

有機酸の例は、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸である。無機酸の

50

例は、硝酸、塩酸、硫酸、リン酸である。硝酸との塩が好ましい。

【0059】

一つ以上の不斉炭素原子を有する本発明の化合物は、光学的に純粋なエナンチオマー、光学的に純粋なジアステレオマー、エナンチオマー混合物、ジアステレオマー混合物、エナンチオマーのラセミ混合物、ラセミ化合物もしくはラセミ混合物として存在することもできる。

【0060】

本発明の範囲には、式(1)の化合物の可能な異性体、立体異性体、および特定の異性体が豊富な混合物を含み、それらの混合物のすべてが含まれる。

前記のように、本発明の目的は、本発明の式(1)の少なくとも一つの化合物を、医薬の分野で通常用いられている非毒性のアジュバントおよび/または担体とともに含む医薬組成物でもある。

好ましい投与経路は局所投与である。

【0061】

本発明の化合物は、眼科的に許容される媒体中の溶液、懸濁液または乳液（分散液）として投与することができる。

ここで用いられる「眼科的に許容される媒体」という用語は、化合物と非反応性であり、かつ患者への投与に適している物質、および物質の組合せを意味する。好ましいのは、患者の眼に局所的に適用するのに適した水性の媒体である。

本発明の眼科用組成物中で用いるのに望ましいその他の成分は、抗菌剤、保存剤、補助溶媒、界面活性剤および増粘剤を含む。

【0062】

本発明は、緑内障または高眼圧症を治療する方法にも関するものであり、該方法は眼圧を下げ、その眼圧を下げられたレベルに維持するために、眼内圧を低下させるのに有効な量の組成物を眼と接触させることからなる。

【0063】

カルボニックアンヒドラーゼ阻害剤のニトロ誘導体の用量は、標準的な臨床技術により決定することができ、Physician's Desk Reference, Medical Economics Company, Inc., Oradell, N.J., 58版, 2004年; The pharmacological basis of therapeutics, Goodman and Gilman, J. G. Hardman, L. e. Limbird, 10版に報告されているように、誘導体化されていない市販のドルゾラミドおよび布林ゾラミドと同じ範囲、またはそれより少ない量である。

【0064】

本発明の化合物は、緑内障または高眼圧症を治療するのに有用であると知られているその他の医薬と、別々にまたは組み合わせて用いることもできる。

例えば、本発明の化合物は(i)チモロール、ベタキソロール、レボブノロールなどのようなベータ-ブロッカー(米国特許第4,952,581号参照)、(ii)ピマトプロスト、ラタノプロスト、トラボプロストまたはウノプロストンのようなプロスタグランジン類似体、(iii)アプラクロニジンまたはプリモニジンのようなクロニジン誘導体を含む - アドレナリン作用性アゴニスト(米国特許第5,811,443号参照)と組み合わせることができる。

【0065】

また、上記の化合物のニトロオキシ誘導体、例えばベータ-ブロッカーのニトロオキシ誘導体(米国特許第6,242,432号)、またはプロスタグランジン類似体のニトロオキシ誘導(WO 2005/068421号)との組合せも可能である。

【0066】

合成方法

1. 上記の一般式(I): (式中、Xは-CO-であり、mは1であり、RおよびYは上記で定義されたとおりであり、ここでR'はHであり、R<sup>2</sup>は遊離原子価である)の化合物は、以下の方法を含む方法により得ることができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 7 】

1a. 式 B の化合物を、式 (IIIa) の化合物 :

【 化 3 9 】



(IIIa)

(式中、Yは上記で定義されたとおりであり、BはRに等しく、R<sup>2</sup>はHであり、R'はPGであり、ここでPGはジメチルホルムアミジンのようなスルホンアミド保護基である)と、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDAC)もしくはN,N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)またはHATUのようなそのほか公知の縮合剤のような縮合剤の存在下に、DMF、THF、クロロホルムのような溶媒中、-5 ~ 50 の範囲の温度で、例えばDMAPのような塩基の存在下もしくは非存在下に反応させ、次いで得られる化合物をメタノール中で塩酸と反応させて脱保護する。

10

【 0 0 6 8 】

式(IIIa)の硝酸エステル化合物は、市販されている式HOOC-Y-OH (IIIb)の対応するアルコールを硝酸および無水酢酸と-50 ~ 0 の範囲の温度で反応させるか、あるいはWO 2006/008196号に記載されているように、市販されている式HOOC-Y-Hal (IIIc) (ここで、Halはハロゲン原子、好ましくはCl、Br、Iである)の対応するハロゲン誘導体をAgNO<sub>3</sub>と反応させることにより、得ることができる。

20

式B (ここで、R'およびR<sup>2</sup>はHである)の化合物は、ドルゾラミドおよびプリンゾラミドとして知られている。

【 0 0 6 9 】

1b. 上記のように定義された式Bの化合物を、式(IIId)の化合物と反応させる。

【 化 4 0 】



(IIId)

(式中、Yは上記で定義されたとおりであり、Halはハロゲン原子である)

30

この反応は、一般に、無機または有機塩基の存在下に、DMF、THFまたはCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>のような非プロトン性の極性/非極性溶媒中、0 ~ 65 の範囲の温度で行われるか、あるいは2相系H<sub>2</sub>O/Et<sub>2</sub>Oで、20 ~ 40 の範囲の温度で行われ、得られる化合物をメタノール中で塩酸と反応させることにより脱保護する。

【 0 0 7 0 】

式(IIId)の化合物は、対応する化合物(IIIa)から周知の反応により、例えばトルエン、クロロホルム、DMFなどのような不活性の溶媒中、チオニルもしくはオキサリルクロライド、P<sup>III</sup>もしくはP<sup>V</sup>のハライドと反応させることにより得られる。

【 0 0 7 1 】

1c. 式R-X-Y-Hal (IVa) (ここで、R、X、YおよびHalは1-1aにおいて上記で定義されたとおりである)の化合物をAgNO<sub>3</sub>と反応させ、得られる化合物をメタノール中で塩酸と反応させることにより脱保護する。

40

化合物(IVa)は、上記で定義されたような化合物Bを化合物(IIIc)と、上記のようにDCCまたはCDIのような縮合剤とともに反応させることにより得られる。

【 0 0 7 2 】

1d. 式R-X-Y-OH (Va) (ここで、R、XおよびYは1.で定義されたとおりである)の化合物を、DMF、THFまたはCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>のような非プロトン性の極性/非極性溶媒中、-60 ~ 65 の範囲の温度で、無水トリフリック酸/テトラアルキルアンモニウムナイトレート塩と反応させ、得られる化合物をメタノール中で塩酸と反応させることにより脱保護する。

化合物(Va)は、上記で定義されたような化合物Bを化合物(IIIb)と、上記のような縮合

50

剤とともに反応させることにより得られる。

【0073】

2. 上記で定義された一般式(I)：(式中、Xは-CO-であり、mは1であり、Rは上記で定義されたとおりであり、R'はHであり、R<sup>2</sup>は遊離価であり、Yは-ONO<sub>2</sub>基で置換された直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキルである)の化合物は、以下の方法を含む方法により得ることができる。

【0074】

2a. 式R-X-Y' (VIa) (ここで、Y'は直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルケニルであり、Rは上記で定義されたとおりであり、R<sup>2</sup>はHであり、R'はPGであり、PGはジメチルホルムアミジンのようなスルホンアミド保護基である)化合物を、アセトニトリル中、ヨウ素および硝酸銀と、-20 ~ 80 の範囲の温度で反応させ、得られる化合物をメタノール中で塩酸と反応させることにより脱保護する。

10

【0075】

化合物(VIa)は、化合物Bを化合物HOOC-Y' (VIIa)と、DMF、THF、クロロホルムのような溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDAC)またはN,N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)またはHATUのようなその他の公知の縮合剤のような縮合剤の存在下に、-5 ~ 50 の範囲の温度で、例えばDMAPのような塩基の存在下もしくは非存在下に反応させることにより得ることができる。

20

化合物(VIIa)は市販されている。

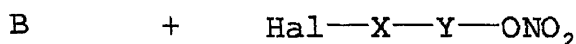
【0076】

3. 上記の一般式(I)：(式中、Xは-COO-であり、mは1であり、RおよびYは上記で定義されたとおりであり、R'はHであり、R<sup>2</sup>は遊離原子価である)の化合物は、以下の方法を含む方法により得ることができる。

【0077】

3a. 式Bの化合物を、式(VIIIa)の化合物と反応させる。

【化41】



(VIIIa)

30

(式中、BはRと同じであり、R<sup>2</sup>はHであり、R'はPGであり、PGはジメチルホルムアミジンのようなスルホンアミド保護基であり、Xは-COO-であり、HalおよびYは上記で定義されたとおりである)

【0078】

この反応は、一般に、無機もしくは有機塩基の存在下に、DMF、THFもしくはCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>のような非プロトン性の極性/非極性溶媒中、0 ~ 65 の範囲の温度で行われるか、あるいは2相系H<sub>2</sub>O/Et<sub>2</sub>Oで、20 ~ 40 の範囲の温度で行われ、次いで得られる化合物をメタノール中で塩酸と反応させることにより脱保護する。

【0079】

40

式(VIIIa)の化合物は、対応するアルコールHO-Y-ONO<sub>2</sub> (VIIIb)から、有機塩基の存在下にトリホスゲンと反応させることにより得られる。

式(VIIIb)の硝酸エステル化合物は、市販されている式HO-Y-OH (VIIIc)の対応するアルコールから、硝酸および無水酢酸と-50 ~ 0 の範囲の温度で反応させるか、あるいは市販されている式HO-Y-Hal (VIIIId) (ここで、Halはハロゲン原子、好ましくはCl、BrまたはIである)の対応するハロゲン誘導体を、国際出願WO 2006/008196にすでに記載されているように、AgNO<sub>3</sub>と反応させることにより得られる。

【0080】

3b. 式R-X-Y-Hal (IXa) (ここで、R、X、YおよびHalは上記で定義されたとおりである)をAgNO<sub>3</sub>と反応させ、次いで得られる化合物をメタノール中で塩酸と反応させることによ

50

り脱保護する。

式(IXa)の化合物は、化合物Bを化合物Hal-X-Y-Hal (Xa)と反応させることにより得られる。この反応は、一般に上記のように、無機もしくは有機塩基の存在下に、DMF、THFもしくはCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>のような非プロトン性の極性/非極性溶媒中、0 ~ 65 の範囲の温度で行われる。化合物(Xa)は市場で入手できる。

【0081】

4. 上記で定義された一般式(I)：(式中、Xは-COO-であり、mは1であり、Rは上記で定義されたとおりであり、R'はHであり、R<sup>2</sup>は遊離原子価であり、Yは-ONO<sub>2</sub>基で置換された直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキルである)の化合物は、以下の方法を含む方法により得ることができる。

10

【0082】

4a. 式R-X-Y' (XIa) (ここで、Y'は直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルケニルであり、Rは上記で定義されたとおりであり、R<sup>2</sup>はHであり、R'はPGであり、PGはジメチルホルムアミジンのようなスルホンアミド保護基である)の化合物を、アセトニトリル中、-20 ~ 80 の間の温度でヨウ素および硝酸銀と反応させ、得られる化合物をメタノール中で塩酸と反応させることにより脱保護する。

【0083】

化合物(XIa)は、化合物Bを化合物Hal-X-Y' (XIIa)と、無機もしくは有機塩基の存在下に、DMF、THFもしくはCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>のような非プロトン性の極性/非極性溶媒中、0 ~ 65 の範囲の温度で反応させるか、あるいは2相系H<sub>2</sub>O/Et<sub>2</sub>Oで20 ~ 40 の間の温度で反応させることにより得られる。化合物(XIIa)は市場で入手することができる。

20

【0084】

5. 上記で定義された一般式(I) (ここで、Xは-CO-であり、mは1であり、RおよびYは上記で定義されたとおりであり、R<sup>2</sup>はHであり、R'は遊離価である)の化合物は、以下の方法を含む方法により得ることができる。

【0085】

5a. 式Bの化合物を式(IIIa)：

【化42】



30

(IIIa)

(式中、Yは上記で定義されたとおりであり、BはRと同じであり、R<sup>2</sup>はPG<sub>1</sub>であり、PG<sub>1</sub>はFmocもしくはAllocのようなアミノ保護基であり、R'はHである)

の化合物と、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDAC)もしくはN,N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、またはHATUのようなその他公知の縮合剤のような縮合剤の存在下に、DMF、THF、クロロホルムのような溶媒中、-5 ~ 50 の範囲の温度で、例えばDMAPのような塩基の存在下もしくは非存在下に反応させ、次いで得られる化合物を、アセトニトリルのような溶媒中、ピペリジンのような有機塩基と20 ~ 40 の範囲の温度で反応させるか、あるいはテトラヒドロフラン中、パラジウムテトラキスの存在下にモルホリンと20 ~ 40 の間の温度で反応させることにより脱保護する。

40

【0086】

上記で定義された化合物Bは、アミノを基PG<sub>1</sub> (ここでPG<sub>1</sub>は上記で定義されたとおりである)で保護し、メタノール中で塩酸と反応させてスルホンアミド基を脱保護することにより、1.1a.で定義された化合物Bから得ることができる。

5b. 上記で定義された式Bの化合物を、式(IIId)の化合物と反応させる。

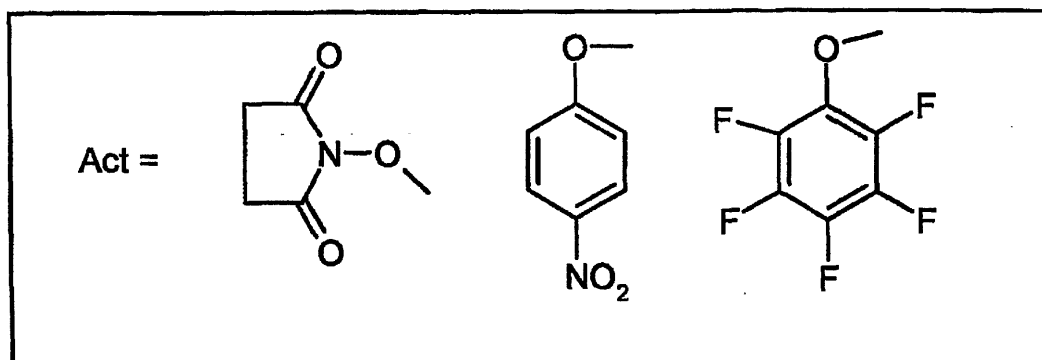


## 【化 4 3】



(式中、Yは上記で定義されたとおりであり、Actはハロゲン原子、または次のようなペプチド化学で用いられるカルボン酸を活性化させる基である。)

## 【化 4 4】



10

## 【0087】

20

この反応は、一般に、DMF、THFまたは $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ のような非プロトン性の極性/非極性溶媒中、無機もしくは有機塩基の存在下に0 ~ 65 の範囲の温度で行われるか、または2相系 $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$ で20 ~ 40 の範囲の温度で行われるか、あるいはDMAP と $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ もしくは $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ のようなルイス酸の存在下に、DMF、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ のような溶媒中で行われ、得られる化合物をアセトニトリルのような溶媒中、ピペリジンのような有機塩基と20 ~ 40 の範囲の温度で反応させることにより、またはテトラヒドロフラン中パラジウムテトラキスの存在下にモルホリンと20 ~ 40 の範囲の温度で反応させることにより脱保護する。

式(XIIId)の化合物は、WO 2006/008196に記載されているようにして得られる。

## 【0088】

30

5c. 式 $\text{R-X-Y-Hal}$  (XIVa) (ここで、R、X、YおよびHalは5-1aで定義されたとおりである)の化合物を $\text{AgNO}_3$ と反応させ、得られる化合物をアセトニトリルのような溶媒中、ピペリジンのような有機塩基と20 ~ 40 の範囲の温度で反応させるか、あるいはテトラヒドロフラン中パラジウムテトラキスの存在下にモルホリンと20 ~ 40 の範囲の温度で反応させることにより脱保護する。

## 【0089】

化合物 (XIVa) は、化合物 B を上記で定義された化合物(IIIc)と、上記のように、DCC またはCDIのような縮合剤とともに反応させることにより得られる。

5d. 式 $\text{R-X-Y-OH}$  (XVa) (ここで、R、XおよびYは5 で定義されたとおりである)の化合物を、無水トリフリック酸/テトラアルキルアンモニウム硝酸塩と、DMF、THFもしくは $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ のような非プロトン性の極性/非極性溶媒中、-60 ~ 65 の範囲の温度で反応させ、得られる化合物をアセトニトリルのような溶媒中、ピペリジンのような有機塩基と20 ~ 40 の範囲の温度で反応させるか、あるいはテトラヒドロフラン中パラジウムテトラキスの存在下にモルホリンと20 ~ 40 の範囲の温度で反応させることにより脱保護する。

40

化合物(XVa)は、化合物 B を上記で定義された化合物(IIb) と、上記のような縮合剤とともに反応させることにより得られる。

## 【0090】

6. 上記で定義された一般式(I) (ここで、X は $-\text{CO}-$ であり、mは1であり、R は上記で定義されたとおりであり、 $\text{R}^2$ はHであり、 $\text{R}'$  は遊離原子価であり、Yは $-\text{ONO}_2$ で置換された直鎖状もしくは分枝鎖状の $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ アルキルである)の化合物は、以下の方法を含む方法により得ることができる。

50

## 【 0 0 9 1 】

6a. 式R-X-Y' (XVIa) (ここで、Y'は直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> アルケニルであり、Rは上記で定義されたとおりであり、R'はHであり、R<sup>2</sup>はPG<sub>1</sub>であり、PG<sub>1</sub>はFmocもしくはAllocのようなアミノ保護基であり、R'はHである)の化合物を、アセトニトリル中、ヨウ素および硝酸銀と、-20 ~ 80 °C の間の温度で反応させ、得られる化合物をアセトニトリルのような溶媒中、ピペリジンのような有機塩基と20 ~ 40 の範囲の温度で反応させるか、あるいはテトラヒドロフラン中パラジウムテトラキスの存在下にモルホリンと20 ~ 40 の範囲の温度で反応させることにより脱保護する。

## 【 0 0 9 2 】

化合物(XVIa)は、化合物Bを、DMF、THF、クロロホルムのような溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDAC)もしくはN,N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、またはHATUのようなその他公知の縮合剤のような縮合剤の存在下に、化合物HOOC-Y' (XVIIa)と、-5 ~ 50 の範囲の温度で、例えばDMAPのような塩基の存在下もしくは非存在下に反応させることにより得られる。

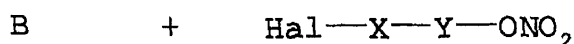
化合物(XVIIa)は市場で入手できる。

## 【 0 0 9 3 】

7. 上記で定義された一般式(I) (ここで、Xは-COO-であり、mは1であり、RおよびYは上記で定義されたとおりであり、R<sup>2</sup>はHであり、R'は遊離原子価である)の化合物は、以下の方法を含む方法により得られる。

7a. 式Bの化合物を式(VIIIa)の化合物と反応させる。

## 【 化 4 5 】



## (VIIIa)

(式中、BはRと同じであり、R<sup>2</sup>はPG<sub>1</sub>であり、PG<sub>1</sub>はFmocもしくはAllocのようなアミノ保護基であり、R'はHであり、Xは-COO-であり、HalおよびYは上記で定義されたとおりである)

## 【 0 0 9 4 】

この反応は、一般に、DMF、THFもしくはCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>のような非プロトン性の極性/非極性溶媒中、無機もしくは有機塩基の存在下に、0 ~ 65 の範囲の温度で行われるか、あるいは2相系H<sub>2</sub>O/Et<sub>2</sub>O中、20 ~ 40 の範囲の温度で行われ、得られる化合物をアセトニトリルのような溶媒中、ピペリジンのような有機塩基と20 ~ 40 の範囲の温度で反応させるか、あるいはテトラヒドロフラン中パラジウムテトラキスの存在下に、モルホリンと20 ~ 40 の範囲の温度で反応させることにより脱保護する。

## 【 0 0 9 5 】

7b. 式R-X-Y-Hal (XIXa) (ここで、R、X、YおよびHalは上記で定義されたとおりである)の化合物を、AgNO<sub>3</sub>と反応させ、得られる化合物を上記のようにして脱保護する。

式(XIXa)の化合物は、化合物Bを化合物Hal-X-Y-Hal (Xa)と反応させることにより得られる。

この反応は、一般に、DMF、THFもしくはCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>のような非プロトン性の極性/非極性溶媒中、無機もしくは有機塩基の存在下に、0 ~ 65 の範囲の温度で、上記のように行われる。

## 【 0 0 9 6 】

8. 上記で定義された一般式(I) (ここで、Xは-COO-であり、mは1であり、Rは上記で定義されたとおりであり、R<sup>2</sup>はHであり、R'は遊離原子価であり、Yは-ONO<sub>2</sub>基で置換された直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキルである)の化合物は、以下の方法を含む方法により得られる。

## 【 0 0 9 7 】

10

20

30

40

50

8a. 式R-X-Y' (XXa) (ここで、Y'は直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルケニルであり、Rは上記で定義されたとおりであり、R'はHであり、R<sup>2</sup>はPGであり、PGはジメチルホルムアミジンのようなスルホンアミド保護基である)の化合物を、アセトニトリル中、ヨウ素および硝酸銀と-20 ~ 80 の間の温度で反応させ、得られる化合物をメタノール中で塩酸と反応させることにより脱保護する。

【0098】

化合物(XXa)は、化合物Bを、DMF、THFもしくはCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>のような非プロトン性の極性/非極性溶媒中、無機もしくは有機塩基の存在下に、化合物Hal-X-Y'(XXIa)と0 ~ 65 の範囲の温度で反応させるか、あるいは2相系H<sub>2</sub>O/Et<sub>2</sub>O中2 ~ 40 の範囲の温度で反応させることにより得られる。

10

化合物(XXIa)は市場で入手できる。

【0099】

9. 上記で定義された一般式(1) (ここで、Xは-CO-または-COO-であり、mは2であり、RおよびYは上記で定義されたとおりであり、R'およびR<sup>2</sup>は遊離原子価である)の化合物は、上記の1-8のような方法により得られる。

【実施例】

【0100】

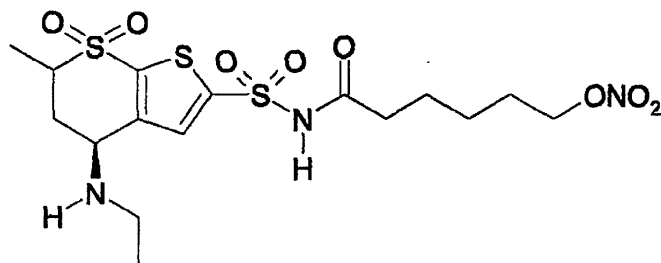
実施例 1

式(33)の化合物の合成：

(4S-トランス)-4-(エチルアミノ)-5,6-ジヒドロ-6-メチル-4H-チエノ[2,3-b]チオピラン-2-スルホニルアミド-N((6-ニトロオキシ)ヘキサノイル)-7,7-ジオキサイド

20

【化46】

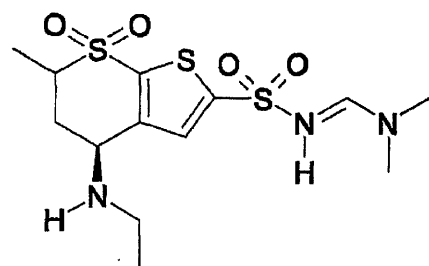


30

【0101】

A) (4S-トランス)-4-(エチルアミノ)-5,6-ジヒドロ-6-メチル-4H-チエノ[2,3-b]チオピラン-2-スルホニルアミド-N-(ジメチルアミノメチレン)-7,7-ジオキサイド

【化47】



40

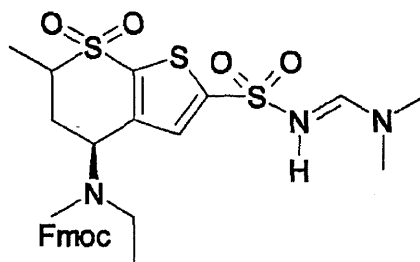
【0102】

DMF(1.4 mL)中のドルゾラミド塩酸塩(722 mg, 2.0 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.31 mL, 2.2 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(0.32 mL, 2.4 mmol)を加えた。反応をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5 (化合物AのR<sub>f</sub> = 0.41)で溶出するTLCでモニターした。窒素雰囲気下に室温で3時間攪拌した後、氷冷水浴を用いて反応液を0 に冷却し、水(10 mL)を加えた。水溶液を酢酸エチル(3 x 10 mL)で抽出した。AcOEt抽出液を合わせ、水(10 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空下に濃縮して、イミン誘導体A(608 mg, 80%)を白色の固形物として得た。

50

## 【 0 1 0 3 】

B) (4S-トランス)-4-(アミノ-N-エチル-N-Fmoc)-5,6-ジヒドロ-6-メチル-4H-チエノ[2,3-b]チオピラン-2-スルホニルアミド-N-(ジメチルアミノメチレン)-7,7-ジオキサイド  
【化 4 8】



10

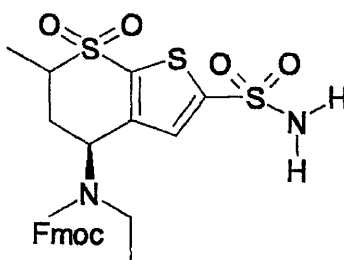
## 【 0 1 0 4 】

ジオキサン(18 mL)および $\text{Na}_2\text{CO}_3$ の10%水溶液(18 mL)中の化合物 A (2.65 g, 7 mmol)の溶液を0 に冷却し、これにFmocCl (1.8g, 7 mmol)のジオキサン(15 mL)溶液を滴下した。0 で4時間攪拌し、室温で8時間攪拌した後(反応はn-ヘキサン/i-PrOH 1/1 (化合物 B の $R_f=0.36$ )で溶出するTLC でモニターした)、反応混合物を真空下に濃縮した。残留する水溶液をAcOEt (3 x 15 mL)で抽出し、有機抽出液を合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(グラディエントn-ヘキサン/ AcOEt 90/10 ~ n-ヘキサン/酢酸エチル20/80)により精製して、化合物 B (1.1 g, 34%)を得た。

20

## 【 0 1 0 5 】

C) (4S-トランス)-4-(アミノ-N-エチル-N-Fmoc)-5,6-ジヒドロ-6-メチル-4H-チエノ[2,3-b]チオピラン-2-スルホニルアミド-7,7-ジオキサイド  
【化 4 9】



30

## 【 0 1 0 6 】

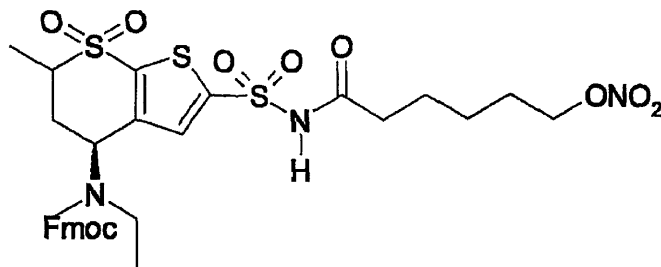
MeOH(30 mL)および37%水性HCl(12 mL)中の化合物 B (1.76 g, 3 mmol)の溶液を50 で12時間攪拌し、還流温度で2時間攪拌し、次いで反応混合物を真空下に濃縮した。濃縮物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL)に溶解し、食塩水(2 x 10 mL)で洗浄した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 抽出液を合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(n-ヘキサン/アセトン 6/4)により精製して、化合物 C を白色の固形物(0.9 g, 55%)として得た。 $(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH } 95/5)$ で溶出するTLCで $R_f=0.58$ )。

## 【 0 1 0 7 】

D) 4S-トランス)-4-(アミノ-N-エチル-N-Fmoc)-5,6-ジヒドロ-6-メチル-4H-チエノ[2,3-b]チオピラン-2-スルホニルアミド-N-8(6-(ニトロオキシ)ヘキサノイル)-7,7-ジオキサイド

40

【化 5 0】



化合物 C (0.899 g, 1.64 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 溶液に、DMAP (200 mg, 1.64 mmol) およびスカンジウムトリフレート (162 mg, 0.33 mmol) を加えた。この混合物を 0 °C に冷却し、これに 6-(ニトロオキシ)ヘキサノエートペンタフルオロフェニルエステル (0.596 mg, 1.4 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 溶液を滴下した。室温で 24 時間撹拌した後、氷水浴を用いて反応混合物を 0 °C に冷却し、これに水 (20 mL) を加えた。水溶液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL) で抽出した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  抽出液を合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ (溶出液 n-ヘキサン/アセトン 50/50) により精製して、化合物 D (0.634 g, 55%) を得た。

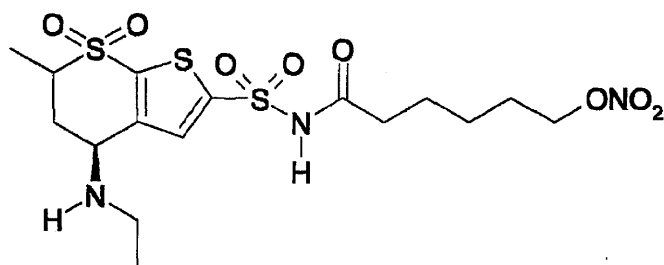
10

【0108】

E) 4S-トランス)-4-(アミノ-N-エチル)-5,6-ジヒドロ-6-メチル-4H-チエノ[2,3-b]チオピラン-2-スルホニルアミド-N-8(6-(ニトロオキシ)ヘキサノイル)-7,7-ジオキサイド

20

【化 5 1】



化合物 D (0.634 g, 0.9 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液にモルホリン (0.439 mL, 4.5 mmol) を加えた。室温で 3 時間撹拌した後、反応液を真空下に濃縮した。濃縮物を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  溶液 (2 x 10 mL) で洗浄した。有機抽出液を合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ (グラディエント  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100% ~  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  94/6) により精製して、化合物 E (0.125 g, 37%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 7.40 (1H, s); 4.47 (2H, t); 4.00-3.80 (2H, m); 2.81-2.52 (2H, m); 2.45-2.20 (2H, m); 2.00 (2H, t); 1.55 (2H, m); 1.50-1.40 (2H, m); 1.33 (3H, d), 1.32-1.20 (2H, m); 1.05 (3H, t).

【0109】

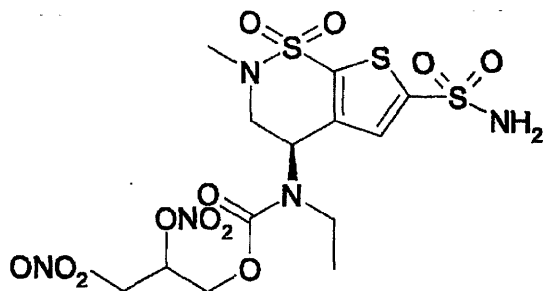
実施例 2

式 (62) の化合物の合成 :

40

(4S-トランス)-4-(アミノ-N-エチル-N-(2,3-ビス(ニトロオキシ)プロピルオキシカルボニル)-5,6-ジヒドロ-6-メチル-4H-チエノ[2,3-b]チオピラン-2-スルホニルアミド-7,7-ジオキサイド

## 【化 5 2】

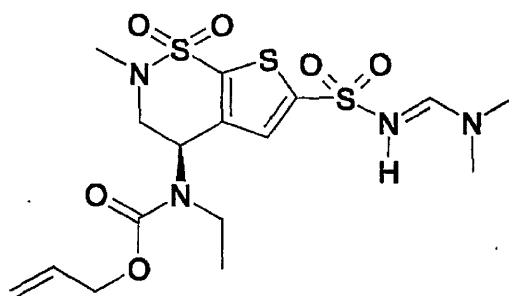


10

## 【 0 1 1 0】

F) (4S-トランス)-4-(アミノ-N-エチル-N-(2,3-プロペニルオキシカルボニル)-5,6-ジヒドロ-6-メチル-4H-チエノ[2,3-b]チオピラン-2-スルホニルアミド-N-(ジメチルアミノ)メチレン)-7,7-ジオキサイド

## 【化 5 3】



20

## 【 0 1 1 1】

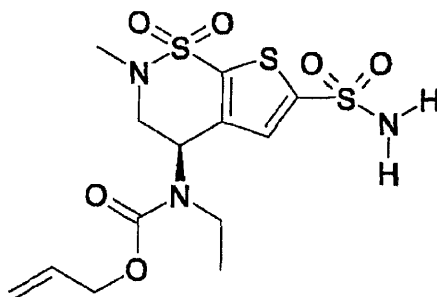
化合物 A (2.65 g, 7 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) に溶解し、0 に冷却し、次いでピリジン (0.56 mL, 7 mmol)、DMAP (33 mg, 0.27 mmol) および AllocCl (1.27 g, 10.5 mmol  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  30 mL 中) の溶液を順次加えた。室温で1夜撹拌した後、反応混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL) で抽出した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  抽出液を合わせ、水 (20 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ (n-ヘキサン/アセトン 1/1 R<sub>f</sub>=0.26) で精製して、化合物 F を白色の固形物 (1.1 g, 34%) として得た。

30

## 【 0 1 1 2】

G) (4S-トランス)-4-(アミノ-N-エチル-N-(2,3-プロペニルオキシカルボニル)-5,6-ジヒドロ-6-メチル-4H-チエノ[2,3-b]チオピラン-2-スルホニルアミド-7,7-ジオキサイド

## 【化 5 4】



40

## 【 0 1 1 3】

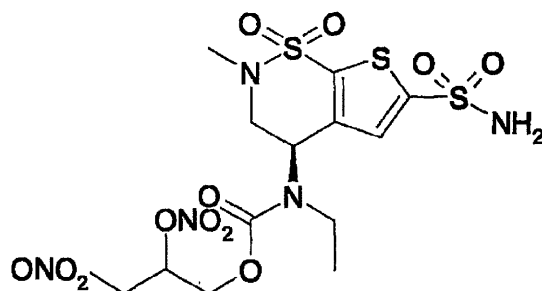
化合物 F (1.1 g, 2.37 mmol) を MeOH (24 mL) および 37% HCl 水溶液 (9.5 mL) に溶解した。反応を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH 95/5 (化合物 G の R<sub>f</sub>=0.26) で溶出する TLC でモニターした。50 で 12 時間撹拌し、還流温度で 2 時間撹拌した後、反応混合物を真空下に濃縮した。残留する濃縮物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) に溶解し、 $\text{NaHCO}_3$  飽和溶液 (10 mL) および食塩水 (2 x 10 mL) で洗浄した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  抽出液を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮して、化合物 G (530 mg, 55%) を得た。

50

## 【 0 1 1 4 】

H) (4S-トランス)-4-(アミノ-N-エチル-N-(2,3-ビス(ニトロオキシ) プロピルオキシカルボニル)-5,6-ジヒドロ-6-メチル-4H-チエノ[2,3-b]チオピラン-2-スルホニルアミド-7,7-ジオキサイド

## 【 化 5 5 】



10

## 【 0 1 1 5 】

化合物 G (0.265 g, 0.64 mmol) のアセトニトリル (11 mL) 溶液に、ヨウ素 (0.165 g, 0.649 mmol) および硝酸銀 (331 mg, 1.95 mmol) を加えた。70 °C で 20 時間攪拌した後、反応混合物を真空下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ (n-ヘキサン/酢酸エチル 1/1) により精製して、モノナイトレート誘導体とジナイトレート誘導体の混合物 (0.138 g) を得た。この混合物をアセトニトリル (1.4 mL) に溶解し、硝酸銀 (0.098 g) を加えた。マイクロウェーブを用いて 120 °C で 20 分間反応を行った。反応混合物を真空下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ (n-ヘキサン/酢酸エチル 1/1) により精製して、化合物 H を白色の固形物 (0.066 g, 20%) として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.39 (1H, s); 5.48-5.32 (3H, m); 5.30-5.21 (1H, m); 4.91-4.84 (1H, m); 4.80-4.56 (2H, m); 3.75-3.50 (1H, m); 3.45-3.25 (1H, m); 3.3.20-3.08 (1H, m); 3.00-2.85 (1H, m); 2.61-2.45 (1H, m); 1.53 (3H, d); 1.30-1.17 (3H, dt).

## 【 0 1 1 6 】

## カルボニックアンヒドラーゼ阻害試験

光物理式停止フローを適用した器具 SX.18MV-R を、CA CO<sub>2</sub> 水和活性を試験するために用いた。フェノールレッド (0.2 mM) をインジケータ (pH 6.8-8.4) として用い、極大吸収 557 nm で操作した。緩衝液は 10 mM HEPES, 0.1 M Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> および TRIZMA 塩酸塩 0.01 M からなり、NaOH (0.1 M) で溶液の pH を 7.5 に調整した。

30

## 【 0 1 1 7 】

CA-触媒 CO<sub>2</sub> 水和反応を、用いられたイソフォルムによって 1~20 秒間行った。CO<sub>2</sub> の飽和蒸留水中の Saturated 溶液を基質として 20 °C で用いた。

阻害剤 (1 mM) のストック溶液を 10-20% (v/v) DMSO の緩衝液で調製し、0.1 nM まで希釈した。E-I コМПレックスの生成を考慮して、試験に先立ってインヒビターと酵素の溶液を室温で 15 分間、前培養した。酵素の濃度は CA II に対して 0.1 μM であった。ヒト CA II は市場で入手できる。各試験をそれぞれ 3 回行った。

40

## 【 0 1 1 8 】

## 血管のトーンの試験

カルボニックアンヒドラーゼ阻害剤のニトロ誘導体の血管緊張低下を誘発する能力を、自然の CAI と比較して、ラビットの単離した胸の大動脈組織標本を用いインビトロで試験した (Wanstaill J.C. ら、Br. J. Pharmacol., 134:463-472, 2001)。雄のニュージージーランドラビットをチオペンタール-Na (50 mg/kg, iv) で麻酔し、瀉血により殺し、次いで胸郭を開き、大動脈を切り離した。大動脈の環状標本 (長さ 4 mm) を、小さい器官容器 (5 mL) 中で 37 °C の生理食塩水 (PSS) にセットした。PSS の組成物は (mM): NaCl 130、NaHCO<sub>3</sub> 14.9、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2、MgSO<sub>4</sub> 1.2、HEPES 10、CaCl<sub>2</sub>、アスコルビン酸 170 および グルコース 1.1 (95% O<sub>2</sub> / 5% CO<sub>2</sub>; pH 7.4) であった。各環を 2 g の受動的緊張下にすえつけた。収縮筋末端が固定された緊張を、BIOPAC MP150 システムに取り付けられた Grass トランスデュー

50

サ(Grass FT03)で記録した。

【 0 1 1 9 】

製剤を1時間平衡させ、次いでノルアドレナリン(NA, 1  $\mu$ M)で収縮させ、収縮が安定したとき、アセチルコリン(ACh, 10  $\mu$ M)を加えた。AChに対する緊張緩和応答は、機能的な内皮の存在を示した。NAを収縮させることができなかった血管、またはAChに対して緊張緩和を示さなかった血管は捨てた。安定した前収縮に達したとき、血管緊張緩和剤に対する累積した濃度 - リスpons曲線が機能する内皮の存在下に得られた。動脈の各環は、阻害剤と血管緊張緩和剤との単一の組合せに曝された。さらに、可溶性のグアニリルサイクラーゼ阻害剤ODQ (1-H-(1,2,4)-オキサジアゾール(4,3-a)キノキサリン-1-オン)の、化合物によって引き出された血管緊張緩和に対する効果が、動脈の環をODQ (10  $\mu$ M)とともに20分間、前培養して調べられた。

10

【 0 1 2 0 】

緊張緩和剤に対するリスponsを残留する収縮のパーセンテージとして表し、試験化合物の濃度に対してプロットした。これらのプロットから、EC<sub>50</sub>値(ここで、EC<sub>50</sub>は試験化合物に対する最大の緊張緩和の50%を引き起こす濃度である)を求めた。

試験期間中、NAで得られた横ばい期は、動脈の環における収縮の顕著な自発的な減損を伴わず安定していた。このような実験条件下で、カルボニックアンヒドラーゼ阻害剤は、試験されたいかなる濃度でも緊張緩和を引き起こさず、曲線は媒体だけの存在下に得られたものと異なっていなかった。

本発明のニトロ誘導体は、1-50  $\mu$ M の範囲のEC<sub>50</sub>値を有している。さらに、ODQ (10  $\mu$ M)の存在下に行われた試験において、試験化合物に対する緊張緩和リスponsは阻害された。

20



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2007/003856

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D495/04 C07D513/04 A61K31/38 A61K31/542		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/091716 A (NITROMED INC [US]; GARVEY DAVID S [US]; LETTS GORDON L [US]; EARL RICH) 31 August 2006 (2006-08-31) paragraph [0020]	1-4
Y	claims 1,6,19	5-17
X	WO 2006/052899 A (NITROMED INC [US]; LETTS L GORDON [US]; GARVEY DAVID S [US]) 18 May 2006 (2006-05-18) cited in the application	1-4
Y	claims 1,8,14	5-17
X	WO 2005/068421 A (NICOX SA [FR]; ONGINI ENNIO [IT]; BENEDINI FRANCESCA [IT]; CHIROLI VAL) 28 July 2005 (2005-07-28) page 1, lines 1-24	1-4
Y	claims 1,13	5-17
----- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *C* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  5 September 2008		Date of mailing of the international search report  16/09/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Samsam Bakhtiary, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2007/003856

C(Continuation), DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/00133 A (MERCK & CO INC [US]; SUGRUE MICHAEL S [US]) 7 January 1999 (1999-01-07) claims 1,3	5-17
Y	WO 97/30704 A (MERCK & CO INC [US]; INDIANA UNIVERSITY FOUNDATION [US]; AMON FELIX W) 28 August 1997 (1997-08-28) claims 1,2,10	5-17
A	BOLLA MANLIO ET AL: "Therapeutic potential of nitrate esters of commonly used drugs" CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, HILVERSUM, NL, vol. 5, no. 7, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 707-720, XP002473907 ISSN: 1568-0266 the whole document	1-17
A	DHAWAN ET AL: "Selective nitros(y)ation induced in vivo by a nitric oxide-donating cyclooxygenase-2 inhibitor: a NObonomic analysis" FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE, ELSEVIER SCIENCE, XX, vol. 39, no. 9, 1 November 2005 (2005-11-01), pages 1191-1207, XP005105448 ISSN: 0891-5849 the whole document	1-17
A	BURGAUD J L ET AL: "NITRIC-OXIDE RELEASING MOLECULES: A NEW CLASS OF DRUGS WITH SEVERAL MAJOR INDICATIONS" CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, SCHIPHOL, NL, vol. 8, no. 3, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 201-213, XP001122072 ISSN: 1381-6128 the whole document	1-17

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2007/003856

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006091716 A	31-08-2006	AU 2006216665 A1	31-08-2006
		CA 2597460 A1	31-08-2006
		EP 1855688 A2	21-11-2007
WO 2006052899 A	18-05-2006	AU 2005304770 A1	18-05-2006
		CA 2576279 A1	18-05-2006
		EP 1814535 A2	08-08-2007
WO 2005068421 A	28-07-2005	AR 047081 A1	04-01-2006
		AU 2004313688 A1	28-07-2005
		BR PI0418245 A	17-04-2007
		CA 2551409 A1	28-07-2005
		CN 1906159 A	31-01-2007
		EP 1704141 A1	27-09-2006
		JP 3984283 B2	03-10-2007
		JP 2007518716 T	12-07-2007
		KR 20060113753 A	02-11-2006
		KR 20080007415 A	18-01-2008
		MX PA06007678 A	01-09-2006
		US 2005272743 A1	08-12-2005
		US 2008058392 A1	06-03-2008
		UY 28709 A1	31-08-2005
WO 9900133 A	07-01-1999	AU 740874 B2	15-11-2001
		AU 8162298 A	19-01-1999
		CA 2294343 A1	07-01-1999
		EP 1024810 A1	09-08-2000
		JP 2002506461 T	26-02-2002
WO 9730704 A	28-08-1997	AT 239468 T	15-05-2003
		AU 727565 B2	14-12-2000
		AU 1972197 A	10-09-1997
		BG 64525 B1	30-06-2005
		BG 102797 A	30-09-1999
		BR 9707674 A	04-01-2000
		CA 2247063 A1	28-08-1997
		CN 1225582 A	11-08-1999
		CZ 9802699 A3	12-01-2000
		DE 69721824 D1	12-06-2003
		DE 69721824 T2	11-03-2004
		DK 954305 T3	25-08-2003
		EA 1681 B1	25-06-2001
		EE 9800263 A	16-08-1999
		EP 0954305 A2	10-11-1999
		ES 2199348 T3	16-02-2004
		IS 4829 A	20-08-1998
		JP 2000506833 T	06-06-2000
		MX PA98006961 A	19-11-2004
		NO 983906 A	19-10-1998
		NZ 331843 A	29-09-2000
		PT 954305 T	30-09-2003
		SK 115198 A3	18-01-2000
		TR 9801665 T2	21-12-1998

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/542	
<b>A 6 1 P 27/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
<b>A 6 1 P 27/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/06	
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/02	
<b>A 6 1 K 31/5575 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	
	A 6 1 K 31/5575	
	A 6 1 P 43/00 1 1 2	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ベネディニ, フランチェスカ  
 イタリア、ミラノ、アイ - 2 0 0 9 1 ブレッソ、ヴィア アリオスト 2 1、ニコックス リサーチ インスティテュー  
 (72)発明者 ビオンディ, ステファノ  
 イタリア、ミラノ、アイ - 2 0 0 9 1 ブレッソ、ヴィア アリオスト 2 1、ニコックス リサーチ インスティテュー  
 (72)発明者 オンジニ, エンニオ  
 イタリア、ミラノ、アイ - 2 0 0 9 1 ブレッソ、ヴィア アリオスト 2 1、ニコックス リサーチ インスティテュー

F ターム(参考) 4C071 AA01 BB01 CC22 DD12 EE13 FF25 GG01 HH08 HH11 HH17  
 LL01  
 4C072 AA01 BB02 CC01 CC17 EE15 FF19 GG01 GG07 GG08 HH02  
 UU01  
 4C084 AA02 AA17 AA19 MA02 MA17 MA22 MA23 MA58 NA06 NA14  
 ZA332 ZC122 ZC202 ZC412  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC85 CA04 CB29 DA02 GA10 GA12 MA01  
 MA02 MA04 MA17 MA22 MA23 MA58 NA14 ZA33 ZC12 ZC20  
 ZC41