

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 10 月 2 日(02.10.2014)

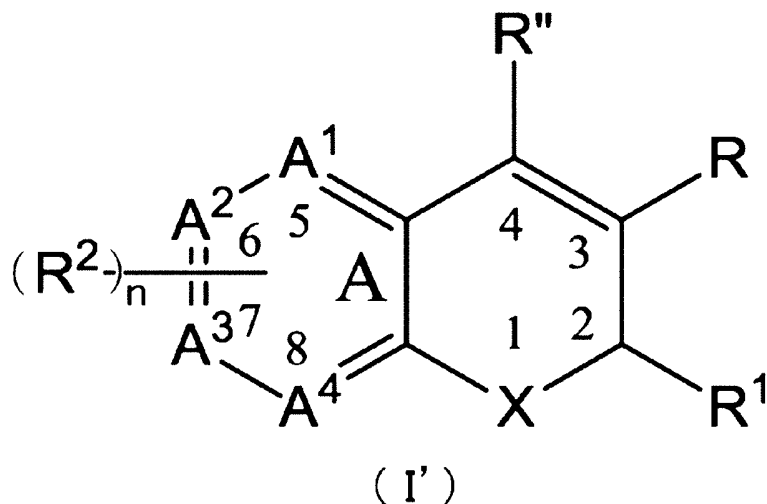


(10) 国際公開番号
WO 2014/157727 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/352 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/059557
- (22) 国際出願日: 2014 年 3 月 31 日(31.03.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-072979 2013 年 3 月 29 日(29.03.2013) JP
特願 2013-156602 2013 年 7 月 29 日(29.07.2013) JP
- (71) 出願人: 株式会社 A s k A t (ASKAT INC.) [JP/JP];
〒4702341 愛知県知多郡武豊町字 5 号地 2 番地
Aichi (JP).
- (72) 発明者: 奥村 貴子 (OKUMURA, Takako); 〒
4702341 愛知県知多郡武豊町字 5 号地 2 番地
株式会社 A s k A t 内 Aichi (JP). 小泉 信一
(KOIZUMI, Shinichi); 〒4702341 愛知県知多郡武豊
町字 5 号地 2 番地 株式会社 A s k A t 内 Ai-
chi (JP). 原 英彰 (HARA, Hideaki); 〒5011196 岐阜
県岐阜市大学西 1-25-4 Gifu (JP).
- (74) 代理人: 岩谷 龍 (IWATANI, Ryo); 〒5300003 大阪
府大阪市北区堂島 2 丁目 1 番 3 1 号 京阪堂島
ビル 3 階 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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,
IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH,
PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,
MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシ
ア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,
NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR EYE DISORDER

(54) 発明の名称: 眼疾患治療剤



(57) Abstract: The problem addressed by the present invention is to provide a compound that is useful as a prophylactic or therapeutic agent for eye disorders in animals including humans and a pharmaceutical composition containing that compound. Provided is a pharmaceutical composition that contains a compound represented by the formula (I') or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The pharmaceutical composition is useful for preventing or treating eye disorders such as chorioretinal lesion diseases.

(57) 要約: ヒトを含む動物の眼疾患の予防または治療剤として有用な化合物、および該化合物を含有する医薬組成物の提供することを課題とする。式(I')で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物を提供する。該医薬組成物は、網脈絡膜変性疾患などの眼疾患の予防または治療に有用である。



WO 2014/157727 A1

明 細 書

発明の名称：眼疾患治療剤

技術分野

[0001] 本発明はヒトを含む動物の眼疾患の予防または治療に使用される式 (I) 又は式 (I') で表される化合物、または薬学的に許容されるその塩に関する。当該化合物、または薬学的に許容することのできるその塩を、眼疾患を予防または治療するための医薬品の製造に使用することに関する。また、当該化合物、または、それらを含む医薬組成物を、ヒトを含む動物に投与することを含む、前記疾患の予防または治療方法に関する。さらに、前記疾患の予防または治療に用いる、当該化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物およびキットに関する。

背景技術

[0002] プロスタグランジン類は炎症過程において重要な役割を担い、プロスタグランジン、具体的には PGG_2 、 PGH_2 および PGE_2 の生産の阻害は、抗炎症薬発見の共通のターゲットとなっている。しかしながら、プロスタグランジンが誘導する痛みや炎症過程と関連する腫れを軽減する一般の非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) は、炎症過程と関連しない他のプロスタグランジン調節過程にも影響を与えるものである。したがって、多くの一般 NSAID は、高投与量の使用により、生命を脅かす潰瘍を含む、治療の可能性を制限する重篤な副作用が生じる。NSAID の代替えとしては、長期間の治療が行われる際に特に悪影響も及ぼすコルチコステロイドの使用がある。

[0003] NSAID は、ヒトアラキドン酸／プロスタグランジン経路での酵素を阻害することによって、プロスタグランジンの生産を妨げている。この中で、シクロオキシゲナーゼ 2 ($COX-2$) は、特に炎症、疼痛、癌等の病態時に特異的に発現が誘導され、これらの病態の発生・維持に関与する。この線に沿って、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシ

ブ、およびエトリコキシブなどのコキシブ系と呼ばれる一連の薬剤が開発されている。

[0004] コキシブ系薬剤は、シクロオキシゲナーゼー2が媒介する疾患、たとえば炎症、疼痛、癌、発熱、骨関節症、リウマチ性関節炎、偏頭痛、神経変性疾患、心臓血管疾患、骨粗鬆症、喘息、狼瘡および乾癬、月経困難症、早産、痛風および強直性脊椎炎、滑液囊炎、熱傷、捻挫および挫傷の治療において有用であることが知られている（非特許文献1）。

[0005] 本願で言及する式（I）又は式（I'）で表わされるベンゾピラン、ナフトピラン、ジヒドロキノリン、ベンゾチオピランおよびジヒドロナフタレン誘導体は、特許文献1に開示され、シクロオキシゲナーゼー1に対して、より選択的にシクロオキシゲナーゼー2を阻害する。この内、たとえば、ベンゾピラン誘導体は、既存の第一選択薬であるイブプロフェンより強い鎮痛作用かつ速やかな効果発現を示す。さらに、ベンゾピラン誘導体は、前臨床試験において既存のCOX-2阻害薬およびNSAIDsで懸念とされる腎障害性が低いことが確認されている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特許4577534号公報

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Inflamm Res. 2000 Aug;49(8):367-92

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] コキシブ系薬剤に含まれる活性医薬成分は一般に、その化学構造内にスルホンアミド基を有するのに対し、式（I）又は式（I'）の化合物は、スルホンアミド基やアルキルスルホニル基を含まず、エステル化されていてもよいカルボン酸を有するユニークな構造を持つ（以下、本明細書では、本発明化合物のように、スルホンアミド基やアルキルスルホニル基を含まず、酸性であ

るカルボン酸基またはカルボン酸基に変じうる基を有するコキシブ系薬剤または化合物を第3世代のコキシブ系薬剤または化合物ということがある)。したがって、第3世代のコキシブ系薬剤は、従来のCOX-2阻害薬に見られないユニークな薬理作用を有する。なお、本発明において、式(I)で表される化合物と式(I')で表される化合物は、同じであってもよい。

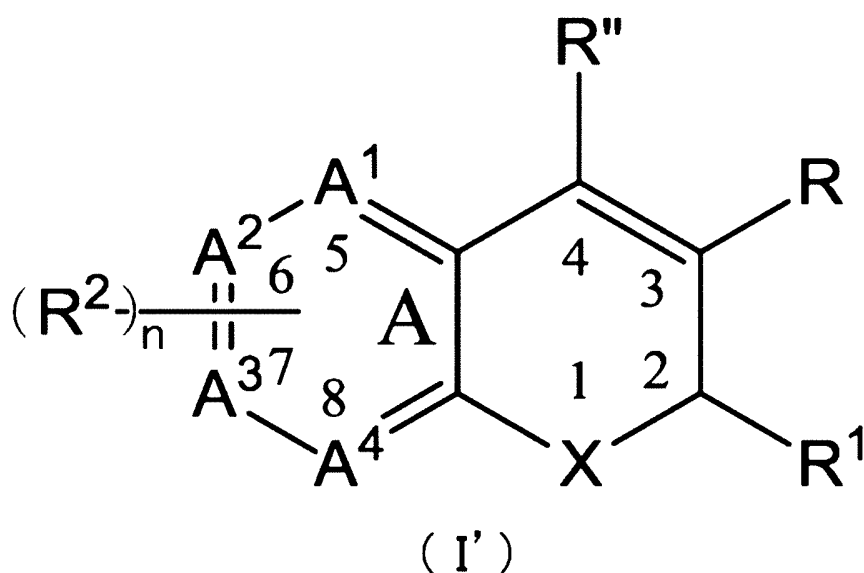
課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、式 (I) 又は式(I') で表わされる第3世代のC O X-2 阻害薬をいくつかの眼疾患モデルに適用したところ、驚くべきことに網脈絡膜血管新生を非常に強く抑制する作用を見出した。このことにより本発明の化合物が眼疾患に有用であるという技術思想を確立し、さらに検討を重ねて本発明を完成した。

[0010] すなわち、本発明は、

〔１〕 ヒトを含む動物の眼疾患の予防または治療における使用のための以下の式(I')で表される化合物、または薬学的に許容されるその塩（以下、「本発明化合物」と呼ぶことがある）：

[化1]



[式(I')中、XはO、SおよびNR^aから選ばれ、

 R^a は

水素；

C_1-C_3 のアルキル；

(フェニル) -メチル；および

フェニル環が C_1-C_6 のアルキル、ヒドロキシ、ハロ、 C_1-C_6 のハロアルキル、ニトロ、シアノ、 C_1-C_6 のアルコキシ、および C_1-C_6 のアルキルアミノから選ばれた1個～3個の置換基で置換されたフェニルメチルから選ばれ、

Rはカルボキシルであり、

R'は水素および C_2-C_6 のアルケニルから選ばれ、

R¹は C_1-C_3 のパーフルオロアルキル；

クロロ；

C_1-C_6 のアルキルチオ；

ニトロ；

シアノ；および

C_1-C_3 のシアノアルキル

から選ばれ、

R²は

水素；

ハロ；

C_1-C_6 のアルキル；

C_2-C_6 のアルケニル；

C_2-C_6 のアルキニル；

ハロ- C_2-C_6 のアルキニル；

フェニル- C_1-C_6 のアルキル；

フェニル- C_2-C_6 のアルキニル；

ハロフェニル- C_2-C_6 のアルキニル；

C_1-C_6 のアルコキシ-フェニル- C_2-C_6 のアルキニル；

フェニル- C_2-C_6 のアルケニル；

C₁–C₃のアルコキシ；
メチレンジオキシ；
C₁–C₃のアルコキシ–C₁–C₃のアルキル；
C₁–C₃のアルキルチオ；
C₁–C₃のアルキルスルフィニル；
フェニロキシ；
フェニルチオ；
フェニルスルフィニル；
C₁–C₃のハロアルキル–C₁–C₃のヒドロキシアルキル；
フェニル–C₁–C₃のアルコキシ–C₁–C₃のアルキル；
C₁–C₃のハロアルキル；
C₁–C₃のハロアルコキシ；
C₁–C₃のハロアルキルチオ；
C₁–C₃のヒドロキシアルキル；
C₁–C₃のヒドロキシハロアルキル；
ヒドロキシイミノ–C₁–C₃のアルキル；
C₁–C₆のアルキルアミノ；
ニトロ；
シアノ；
アミノ；
アミノスルホニル；
N–（C₁–C₆のアルキル）アミノスルホニル；
N–アリールアミノスルホニル；
N–ヘテロアリールアミノスルホニル；
N–（フェニル–C₁–C₆のアルキル）アミノスルホニル；
N–（ヘテロアリール–C₁–C₆のアルキル）アミノスルホニル；
フェニル–C₁–C₃のアルキルスルホニル；
5～8員環のヘテロシクリルスルホニル；

C₁–C₆のアルキルスルホニル；

フェニル；

クロロ、フルオロ、ブロモ、メトキシ、メチルチオ、およびメチルスルホニルから選ばれた一つまたはそれ以上の基で置換されたフェニル；

5～9環ヘテロアリール；

クロロで置換されたチエニル；

フェニル–C₁–C₆のアルキルカルボニル；

フェニルカルボニル；

4–クロロフェニルカルボニル；

4–ヒドロキシフェニルカルボニル；

4–トリフルオロメチルフェニルカルボニル；

4–メトキシフェニルカルボニル；

アミノカルボニル；

ホルミル；および

C₁–C₆のアルキルカルボニル

から成る群から独立に選ばれた一つまたはそれ以上の基であり、または、

R²は環Aとともにナフチル、ベンゾフリルフェニル、あるいはキノリルを形成してもよく、

A環原子であるA¹、A²、およびA³は炭素であり、A⁴は炭素または窒素であり、

nは、1～4から選ばれる整数である。]、

[2] R³は

水素；

メチル；

エチル；

(4–トリフルオロメチル) ベンジル；

(4–クロロメチル) ベンジル；

(4–メトキシ) ベンジル；

(4-シアノ) ベンジル ; 及び
(4-ニトロ) ベンジル
から選ばれ、
 R' は
水素及びエテニルから選ばれ、
 R^1 は
トリフルオロメチル及びペンタフルオロエチルから選ばれ、
 R^2 は
水素 ;
クロロ ;
ブロモ ;
フルオロ ;
ヨード ;
メチル ;
t-ブチル ;
エテニル ;
エチニル ;
5-クロロ-1-ペンチニル ;
1-ペンチニル ;
3, 3-ジメチル-1-ブチニル ;
ベンジル ;
フェニルエチル ;
フェニル-エチニル ;
4-クロロフェニル-エチニル ;
4-メトキシフェニル-エチニル ;
フェニルエテニル ;
メトキシ ;
メチルチオ ;

メチルスルフィニル；
フェニロキシ；
フェニルチオ；
フェニルスルフィニル；
メチレンジオキシ；
ベンジロキシメチル；
トリフルオロメチル；
ジフルオロメチル；
ペンタフルオロエチル；
トリフルオロメトキシ；
トリフルオロメチルチオ；
ヒドロキシメチル；
ヒドロキシトリフルオロエチル；
メトキシメチル；
ヒドロキシイミノメチル；
N-メチルアミノ；
ニトロ；
シアノ；
アミノ；
アミノスルホニル；
N-メチルアミノスルホニル；
N-フェニルアミノスルホニル；
N-フリルアミノスルホニル；
N-（ベンジル）アミノスルホニル；
N-（フリルメチル）アミノスルホニル；
ベンジルスルホニル；
フェニルエチルアミノスルホニル；
フリルスルホニル；

メチルスルホニル；

フェニル；

クロロ、フルオロ、ブロモ、メトキシ、メチルチオ、およびメチルスルホニルから選ばれた一つ又はそれ以上の基で置換されたフェニル；

ベンズイミダゾリル；

フリル；

チエニル；

クロロで置換されたチエニル；

ベンジルカルボニル；

フェニルカルボニル；

アミノカルボニル；

ホルミル；および

メチルカルボニルから成る群から独立に選ばれた一つまたはそれ以上の基である〔１〕記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、

〔３〕 式(I')の化合物が、

6-クロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-クロロ-7-メチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

8-(1-メチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-クロロ-7-(1, 1-ジメチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

(S)-6-クロロ-7-(1, 1-ジメチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-クロロ-8-(1-メチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

2-トリフルオロメチル-3H-ナフトピラン-3-カルボン酸；

7-(1, 1-ジメチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-ブromo-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

8-クロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-トリフルオロメトキシ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

(S)-6-トリフルオロメトキシ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

5, 7-ジクロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

8-フェニル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

7, 8-ジメチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6, 8-ビス(ジメチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

7-(1-メチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

7-フェニル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-クロロ-7-エチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-クロロ-8-エチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-クロロ-7-フェニル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6, 7-ジクロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸;

6, 8-ジクロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸;

2-トリフルオロメチル-3H-ナフト[2, 1-b]ピラン-3-カルボン酸;

6-クロロ-8-メチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸;

8-クロロ-6-メチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸;

8-クロロ-6-メトキシ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸;

6-ブロモ-8-クロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸;

8-ブロモ-6-フルオロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸;

8-ブロモ-6-メチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸;

8-ブロモ-5-フルオロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸;

6-クロロ-8-フルオロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸;

6-ブロモ-8-メトキシ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸;

6-[[(フェニルメチル) アミノ] スルホニル]-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸;

6-[(ジメチルアミノ) スルホニル]-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸;

6-[(メチルアミノ)スルホニル]-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-[(4-モルホリノ)スルホニル]-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-[(1,1-ジメチルエチル)アミノスルホニル]-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-[(2-メチルプロピル)アミノスルホニル]-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-メチルスルホニル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

8-クロロ-6-[[フェニルメチル)アミノ]スルホニル]-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-フェニルアセチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6,8-ジブromo-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

8-クロロ-5,6-ジメチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

(S)-6,8-ジクロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-ベンジルスルホニル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-[[N-(2-フリルメチル)アミノ]スルホニル]-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-[[N-(2-フェニルエチル)アミノ]スルホニル]-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-ヨード-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

7-(1, 1-ジメチルエチル)-2-ペンタフルオロエチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；および

6-クロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸

から成る群から選ばれる1以上である〔1〕または〔2〕に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、

〔4〕 式(I')の化合物が、

6-クロロ-8-メチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

(S)-6-クロロ-7-(1, 1-ジメチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

(S)-6, 8-ジクロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；および

(S)-6-トリフルオロメトキシ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

から成る群から選ばれる1以上である〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、

〔5〕 XがOである、〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、

〔6〕 〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を有効成分とする眼疾患の予防または治療のための医薬組成物、

〔7〕 眼疾患が網脈絡膜変性疾患である、〔6〕記載の医薬組成物、

〔8〕 眼疾患が血管新生を伴う眼疾患である、〔6〕または〔7〕記載の医薬組成物、

〔9〕 眼疾患が、加齢黄斑変性、未熟児網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、虚血性増殖性網膜症、網膜色素変性症、錐体ジストロフィー、増殖性硝子体網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、角膜炎、結膜炎、ブドウ膜炎、レーベル病、網膜剥離、網膜色素上皮剥

離、血管新生性緑内障、角膜血管新生、脈絡膜血管新生およびそれらの疾患に伴う眼疾患から成る群から選ばれる1以上である、[6]記載の医薬組成物、

[10] [1]～[5]のいずれかに記載した化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む眼疾患の予防または治療に使用されるキット、

[11] [1]～[5]のいずれかに記載した化合物、または薬学的に許容されるその塩であって、ベンゾピラン環またはナフトピラン環を有する眼疾患予防・治療用化合物、

[12] 眼疾患の予防剤または治療剤の製造における[1]～[5]のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用、

[13] 眼疾患が網脈絡膜変性疾患である、[12]記載の使用。

[14] 眼疾患が血管新生を伴う眼疾患である、[12]記載の使用。

[15] 眼疾患が、加齢黄斑変性、未熟児網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、虚血性増殖性網膜症、網膜色素変性症、錐体ジストロフィー、増殖性硝子体網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、角膜炎、結膜炎、ブドウ膜炎、レーベル病、網膜剥離、網膜色素上皮剥離、血管新生性緑内障、角膜血管新生、脈絡膜血管新生およびそれらの疾患に伴う眼疾患から成る群から選ばれる1以上である、[12]記載の使用。

[16] [1]～[5]のいずれかに記載した化合物の有効量を、患者に投与する工程を含む眼疾患の予防または治療方法。

[17] 眼疾患が網脈絡膜変性疾患である、[16]記載の方法。

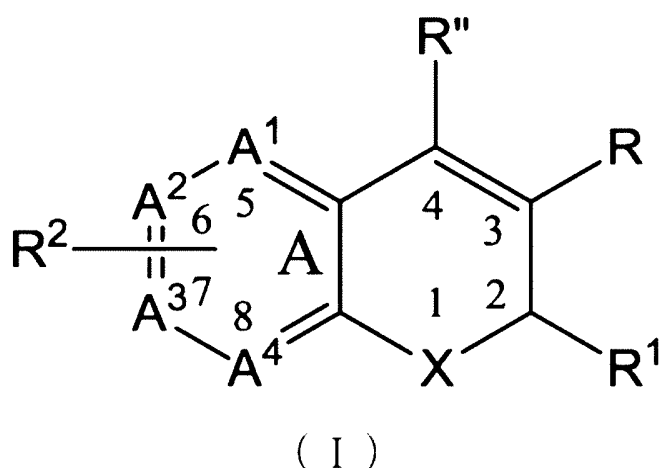
[18] 眼疾患が血管新生を伴う眼疾患である、[16]記載の方法。

[19] 眼疾患が、加齢黄斑変性、未熟児網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、虚血性増殖性網膜症、網膜色素変性症、錐体ジストロフィー、増殖性硝子体網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、角膜炎、結膜炎、ブドウ膜炎、レーベル病、網膜剥離、網膜色素上皮剥離、血管新生性緑内障、角膜血管新生、脈絡膜血管新生およびそれらの疾

患に伴う眼疾患から成る群から選ばれる 1 以上である、[16] 記載の方法、および

[20] ヒトを含む動物の眼疾患の予防または治療に使用される以下の式(I)で表される化合物、または薬学的に許容されるその塩：

[化2]



[式 (I) 中、XはO、SおよびNR^aから選ばれ、

R^aは水素原子、C₁–C₃のアルキル、(フェニル)–メチル、並びにフェニル環がC₁–C₆のアルキル、ヒドロキシ、ハロ、C₁–C₆のハロアルキル、ニトロ、シアノ、C₁–C₆のアルコキシ、およびC₁–C₆のアルキルアミノから選ばれた 1 個～3 個の置換基で置換されたフェニルメチルから選ばれ、

Rはカルボキシルであり、

R''は水素原子およびC₂–C₆のアルケニルから選ばれ、

R¹はC₁–C₃のパーフルオロアルキル、クロロ、C₁–C₆のアルキルチオ、ニトロ、シアノ、およびC₁–C₃のシアノアルキルから選ばれ、

R²は水素原子；ハロ；C₁–C₆のアルキル；C₂–C₆のアルケニル；C₂–C₆のアルキニル；ハロ–C₂–C₆のアルキニル；フェニル–C₁–C₆のアルキル；フェニル–C₂–C₆のアルキニル；フェニル–C₂–C₆のアルケニル；C₁–C₃のアルコキシ；メチレンジオキシ；C₁–C₃のアルコキシ–C₁–C₃のアルキル；C₁–C₃のアルキルチオ；C₁–C₃のアルキルスルフィニル；フェニロ

キシ；フェニルチオ；フェニルスルフィニル； C_1-C_3 のハロアルキル- C_1-C_3 のヒドロキシアルキル；フェニル- C_1-C_3 のアルコキシ- C_1-C_3 のアルキル； C_1-C_3 のハロアルキル； C_1-C_3 のハロアルコキシ； C_1-C_3 のハロアルキルチオ； C_1-C_3 のヒドロキシアルキル；ヒドロキシイミノ- C_1-C_3 のアルキル； C_1-C_6 のアルキルアミノ；ニトロ；シアノ；アミノ；アミノスルホニル； $N-(C_1-C_6\text{のアルキル})$ アミノスルホニル； N -アリールアミノスルホニル； N -ヘテロアリールアミノスルホニル； $N-(\text{フェニル}-C_1-C_6\text{のアルキル})$ アミノスルホニル； $N-(\text{ヘテロアリール}-C_1-C_6\text{のアルキル})$ アミノスルホニル；フェニル- C_1-C_3 のアルキルスルホニル；5～8員環のヘテロシクリルスルホニル； C_1-C_6 のアルキルスルホニル；フェニル；クロロ、フルオロ、ブロモ、メトキシ、メチルチオ、およびメチルスルホニルから選ばれた一つまたはそれ以上の基で置換されたフェニル；5～9環ヘテロアリール；クロロで置換されたチエニル；フェニル- C_1-C_6 のアルキルカルボニル；フェニルカルボニル；4-クロロフェニルカルボニル；4-ヒドロキシフェニルカルボニル；4-トリフルオロメチルフェニルカルボニル；4-メトキシフェニルカルボニル；アミノカルボニル；ホルミル；並びに C_1-C_6 のアルキルカルボニルから独立に選ばれた一つまたはそれ以上の基であり、

A環原子である A^1 、 A^2 、および A^3 は炭素であり、 A^4 は炭素または窒素であり、または R^2 は環Aとともにナフチル、ベンゾフリルフェニル、あるいはキノリルを形成してもよい。】、

を開示する。

発明の効果

[0011] 先にも述べたようにCOX-2阻害剤は数多く知られているが、本発明の第3世代のCOX-2阻害物質は、従来のCOX-2阻害剤に比べ、網脈絡膜血管新生阻害効果が特段に優れている。すなわち、網脈絡膜血管新生阻害評価系において、本発明の化合物は、網脈絡膜血管新生にかかわる現象をコントロールレベルまで完全に阻害する。したがって、特に血管新生を伴う眼

疾患の予防または治療に有用である。

[0012] より具体的には、本発明化合物は、加齢黄斑変性、未熟児網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、虚血性増殖性網膜症、網膜色素変性症、錐体ジストロフィー、増殖性硝子体網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、角膜炎、結膜炎、ブドウ膜炎、レーベル病、網膜剥離、網膜色素上皮剥離、血管新生性緑内障、角膜血管新生、脈絡膜血管新生およびそれらの疾患に伴う眼疾患の予防または治療剤として有用である。また、本発明化合物は、当該疾患の予防または治療のための医薬組成物の提供に有用である。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]化合物Aが、(S)-6-クロロ-7-(1,1-ジメチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸である場合の網膜血管新生阻害効果評価試験における、平均値と標準誤差を示す(N=6)。##:P<0.01(コントロールに対してStudent's t-testで検定)、*:P<0.01(ベヒクルに対してDunnet's testで検定)。

[図2]化合物Aが、(S)-6-クロロ-7-(1,1-ジメチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸である場合の網膜血管新生阻害効果評価試験における、平均値と標準誤差を示す(N=7-11)。N.S.は有意差なし。*:P<0.05(溶媒に対してDunnet's testで検定)。

[図3]病理組織標本の画像を示す。

発明を実施するための形態

[0014] 本明細書中で使用される文言(原子、基、環等)の定義について以下に詳しく説明する。尚、定義が準用される場合、その好ましい範囲等も準用される。

[0015] 式(I)又は式(I')で表される化合物において、たとえば、アルコキシやヒドロキシアルキルのような基または基の一部としての「アルキル」は、あらゆる異性体形態の直鎖または分枝鎖アルキル基を指す。

[0016] 式 (I) 又は式 (I') で表される化合物において、「 C_1-C_6 のアルキル」は、少なくとも1個、多くとも6個の炭素原子を含有するアルキル基を指す。このようなアルキル基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、*i* s o -プロピル、*n* -ブチル、*i* s o -ブチル、*s* e c -ブチルまたは *t* e r t -ブチル等が挙げられる。

[0017] 式 (I) 又は式 (I') で表される化合物において、「 C_2-C_6 のアルケニル」は、少なくとも1個、多くとも6個の炭素原子を含有するアルケニル基を指す。このようなアルケニル基としては、たとえばビニル基、1 -プロペニル基、アリル基、1 -ブテニル基、2 -ブテニル基、3 -ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等が挙げられる。

[0018] 式 (I) 又は式 (I') で表される化合物において、「 C_2-C_6 のアルキニル」は、少なくとも1個、多くとも6個の炭素原子を含有するアルキニル基を指す。このようなアルキニル基としては、たとえばエチニル基、1 -プロピニル基、2 -プロピニル基、1 -ブチニル基、3 -ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等が挙げられる。

[0019] 式 (I) 又は式 (I') で表される化合物において、「ハロゲン」は、フッ素 (F)、塩素 (C l)、臭素 (B r) またはヨウ素 (I) を指し、「ハロ」は、上記ハロゲン、すなわち、フルオロ (-F)、クロロ (-C l)、ブロモ (-B r) およびヨード (-I) を指す。

[0020] 式 (I) 又は式 (I') の定義中のヘテロアリール、5 ~ 8 員環のヘテロシクリルおよび5 ~ 9 員環のヘテロアリールにおけるヘテロ環基としてはたとえばフリル、チエニル、ピリジル、チアゾリル等のO、NおよびSから選ばれる1 ~ 3を含有する5 ~ 6 員環のヘテロ環基が好ましい。これらの基はたとえば C_1-C_6 の低級アルキル基、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ハロゲンなどの通常の置換基で置換されていてもよい。また、5 ~ 8 員環のヘテロシクリルおよび5 ~ 9 員環のヘテロアリールは、ベンズイミダゾリルのような2環基であってもよい。

[0021] 式 (I) 又は式 (I') で表される化合物において、

「 C_1-C_6 のアルコキシ」は、少なくとも1個、多くとも6個の炭素原子を含有するアルコキシ基を指す。このようなアルコキシ基としては、たとえば、メトキシ基、エトキシ基、ノルマルプロポキシ基、イソプロポキシ基、ノルマルブトキシ基、セカンダリーブトキシ基、ターシャリーブトキシ基、ノルマルペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ターシャリーペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2, 3-ジメチルプロピルオキシ基、1-エチルプロピルオキシ基、1-メチルブチルオキシ基、ノルマルヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルオキシ基等が挙げられ、

「 C_1-C_6 のアルキルチオ」は、少なくとも1個、多くとも6個の炭素原子を含有するアルキルチオ基を指す。このようなアルキルチオ基としては、たとえば、メチルチオ基、エチルチオ基、ノルマルプロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ノルマルブチルチオ基、セカンダリーブチルチオ基、ターシャリーブチルチオ基、ノルマルペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ターシャリーペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、2, 3-ジメチルプロピルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、1-メチルブチルチオ基、ノルマルヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基等が挙げられ、

「 C_1-C_3 のアルキルスルフィニル」は、少なくとも1個、多くとも3個の炭素原子を含有するアルキルスルフィニル基を指す。このようなアルキルチオ基としては、たとえば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、ノルマルプロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基等が挙げられ、

「 C_1-C_6 のアルキルスルホニル」は、少なくとも1個、多くとも6個の炭素原子を含有するアルキルスルホニル基を指す。このようなアルキルスルホニル基としては、たとえば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、ノルマルプロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ノルマルブチルスルホニル基、セカンダリーブチルスルホニル基、ターシャリーブチルス

ルホニル基、ノルマルペンチルスルホニル基、イソペンチルスルホニル基、ターシャリーペンチルスルホニル基、ネオペンチルスルホニル基、2, 3-ジメチルプロピルスルホニル基、1-エチルプロピルスルホニル基、1-メチルブチルスルホニル基、ノルマルヘキシルスルホニル基、イソヘキシルスルホニル基、1, 1, 2-トリメチルプロピルスルホニル基等が挙げられ、

「 C_1-C_6 のアルキルカルボニル」は、前記 C_1-C_6 のアルキル基を有するアルキルカルボニル基を指す、このようなアルキルカルボニル基としては、たとえば、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、2-メチルプロパノイル基、ペンタノイル基、2-メチルブタノイル基、3-メチルブタノイル基等が挙げられ、

「 C_1-C_6 のアルキルアミノ」は、前記 C_1-C_6 のアルキル基で置換されたアミノ基を指す。モノ置換であっても、ジ置換であってもよい。このような C_1-C_6 のアルキルアミノ基としては、たとえば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

[0022] たとえば、式 (I) 又は式 (I') で表わされる第3世代のコキシブ系化合物は、特許文献1（特許4577534号公報）等に記載されている。式 (I) 又は式 (I') の化合物またはその塩は公知方法または自体公知方法により容易に製造できる。

[0023] 本発明でいう「眼疾患」とは、特に限定されるわけではないが、たとえば、網脈絡膜変性疾患、または血管新生を伴う眼疾患などを指す。

[0024] 網脈絡膜とは網膜と脈絡膜を合わせた組織である。

[0025] 血管新生を伴う眼疾患としては、特に限定されるわけではないが、たとえば、加齢黄斑変性、未熟児網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、虚血性増殖性網膜症、網膜色素変性症、錐体ジストロフィー、増殖性硝子体網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、角膜炎、結膜炎、ブドウ膜炎、レーベル病、網膜剥離、網膜色素上皮剥離、血管新生性

緑内障、角膜血管新生、脈絡膜血管新生およびそれらの疾患に伴う眼疾患などが挙げられる。

[0026] 前記の具体的な疾患は、本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[0027] なお、式 (I) 又は式 (I') の化合物の薬学的に許容される塩は、薬理学的に許容されるものならば、塩の種類は重要ではない。式 (I) 又は式 (I') の化合物の適当な薬学的に許容される酸付加塩は、適当な無機酸からまたは適当な有機酸から調製される。かかる無機酸の例には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸およびリン酸等がある。かかる有機酸は、たとえばギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピリビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メタンスルホン (mesylic) 酸、サリチル酸、4-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボニン (embonic) 酸、パモ (pamoic) 酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルギン酸、 β -ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトール酸およびガラクトuron酸等で例示される脂肪族、環式脂肪族、芳香族、芳香脂肪族 (araliphatic)、ヘテロ環式のカルボン酸類並びにスルホン酸類の有機酸から選ばれる。式 (I) 又は式 (I') の化合物の適当な薬理学的に許容されうる塩基付加塩には、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムまたは亜鉛等から作られる金属塩、カフェイン、アルギニン、ジエチルアミン、N-エチルピペリジン、ヒスチジン、グルカミン、イソプロピルアミン、リシン、モルホリン、N-エチルモルホリン、ピペラジン、ピペリジン、トリエチルアミン、またはトリメチルアミン等を含む置換アミン類から作られる有機塩がある。全ての上記塩は、式 (I) 又は式 (I') の化合物と適当な酸または塩基から、従来の手段を用いて調整される。または、エステル化された

カルボキシル基としては生体内で加水分解によりカルボキシル基に変じうる基（例えばt-ブトキシカルボニル基など）が好ましい。このような生体内で加水分解により容易にカルボキシル基に変じうる基は従来充分に確立されているので、例えばその種類、製造等について、本発明はそのような従来確立された公知の技術に従ってよい。

[0028] 1個または複数の不斉炭素原子を含む本発明の化合物は、2種以上の立体異性体として存在することがある。本発明の化合物がアルケニルまたはアルケニレン基を含む場合、幾何学的なシス／トランス（すなわちZ／E）異性体が可能である。本発明の化合物が、例えば、ケトもしくはオキシム基または芳香族部分を含む場合、互変異性の異性化（「互変異性」）が存在することがある。その結果、単一の化合物が2種以上のタイプの異性を示すことがある。

[0029] 2種以上のタイプの異性を示す化合物、およびそれらの1個または複数の混合物を含む本発明の化合物のすべての立体異性体、幾何異性体および互変異性体は、本発明の範囲内に含まれる。対イオンが光学活性である、例えば、D-乳酸塩またはL-リジン塩であるか、あるいはそのラセミ体混合物との塩である、例えば、DL-酒石酸塩またはDL-アルギニンである酸付加塩または塩基塩も含まれる。

[0030] シス／トランス異性体は、当業者によく知られている従来技法、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶などによって分離することができる。

[0031] 個々の鏡像異性体を調製／分離するための従来技法には、適当な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または、例えば、キラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いるラセミ化合物（または塩もしくは誘導体のラセミ化合物）の分割を含むものである。

[0032] あるいは、ラセミ化合物（またはラセミ前駆体）を、適当な光学活性化合物、例えばアルコール、または、本発明の化合物が酸性または塩基性部分を含む場合には、酒石酸または1-フェニルエチルアミンなどの酸または塩基と反応させることができる。得られるジアステレオマー混合物は、クロマト

グラフィーおよび／または分別結晶によって分離することができ、ジアステレオ異性体の一方または双方は、当業者によく知られている手段によって対応する純粋な１個または複数の鏡像異性体に変換することができる。

[0033] 本発明のキラル化合物（およびそのキラル前駆体）は、０～５０％のアルコール、通常は２～２０％のエタノールまたは２－プロパノール、および０～５％のカルボン酸、通常は０．１～０．５％の酢酸を含有する炭化水素、通常はヘプタンまたはヘキサンからなる移動層による不斉樹脂上のクロマトグラフィー、通常はＨＰＬＣを用い、鏡像異性的に富化された形態で得ることができる。溶出液の濃縮により、富化された混合物が得られる。より具体的には、前記移動層としては、ヘプタン／２－プロパノール／トリフルオロ酢酸(95/5/0.1)、ヘプタン／２－プロパノール／酢酸(90/10/0.1)、ヘプタン／２－プロパノール／酢酸(90/10/0.5)、ヘプタン／エタノール／酢酸(95/5/0.1)などを用いてもよい。

[0034] 立体異性の集合体は、当業者に知られている従来技法によって分離することができる。例えば、E L Elielによる「Stereochemistry of Organic Compounds」(Wiley, New York, 1994)が挙げられる。

[0035] 本発明には、１個または複数の原子が、同じ原子番号であるが、自然に通常見いだされる原子量または質量数と異なる原子量または質量数を有する原子によって置き換えられている薬学的に許容できる本発明の化合物の同位体標識化合物がすべて含まれる。

[0036] 本発明の化合物中に含めるのに適当な同位体の例には、 ^2H および ^3H などの水素、 ^{11}C 、 ^{13}C および ^{14}C などの炭素、 ^{38}Cl などの塩素、 ^{18}F などのフッ素、 ^{123}I および ^{125}I などのヨウ素、 ^{13}N および ^{15}N などの窒素、 ^{15}O 、 ^{17}O および ^{18}O などの酸素、 ^{32}P などのリン、および ^{35}S などのイオウの同位体を含む。

[0037] 本発明の化合物に含まれる特定の同位体標識化合物、例えば、放射性同位体を組み入れた同位体標識化合物は、治療（診断、症状の緩和、QOLの向上、予防を含む）に伴う薬物および／または基質の組織分布研究において有用で

ある。放射性同位体であるトリチウム、すなわち³H、および炭素-14、すなわち¹⁴Cは、組み入れの容易さおよび敏速な検出手段に鑑みてこの目的に特に有用である。

[0038] 重水素、すなわち²Hなどのより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性に由来する特定の治療上の利点、例えば、in vivo半減期の増加または用量要件の軽減を提供することがあるため、ある環境において好ましいことがある。

[0039] ¹¹C、¹⁸F、¹⁵Oおよび¹³Nなどのポジトロン放出同位体による置換は、基質受容体占有を調べるためのポジトロン放出断層撮影（PET）研究において有用なことがある。

[0040] 通常、本発明の化合物に含まれる同位体標識化合物は、当業者に知られている従来技法により、または前に用いた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用い、添付の実施例および調製に記載の方法に類似した方法により調製することができる。

[0041] 本発明による薬学的に許容できる溶媒和物には、結晶化の溶媒が同位体置換されている、例えばD₂O、d₆-アセトン、d₆-DMSOであってよい溶媒和物を含む。

[0042] 医薬使用を目的とする本発明の化合物は、結晶性製品または無定形製品として投与することができる。それらは、沈殿、結晶化、凍結乾燥、または噴霧乾燥、または蒸発乾燥などの方法により、例えば、固体プラグ(solid plug)、粉末、またはフィルムとして得ることができる。この目的には、マイクロ波または高周波乾燥を使用することができる。

[0043] 本発明化合物は、in vitro試験として、網膜血管新生阻害効果評価試験として、HUVEC (Human Umbilical Vein Endothelial Cells, ヒト臍帯静脈血管内皮細胞) 管腔形成試験、VEGF (vascular endothelial growth factor, 血管内皮細胞成長因子) 誘発ヒト網膜毛細血管内皮細胞 (human retinal microvascular endothelial cell; HRMEC) 増殖試験、VEGF誘発HRMEC遊走試験などの試験に有効である。

- [0044] 本発明化合物は、*in vivo*試験として、クリプトンレーザー照射により誘発されるマウス脈絡膜血管新生モデルおよび高酸素負荷網膜血管新生モデルにおいて、硝子体投与で脈絡膜血管新生に対してすぐれた阻害効果を示す。
- [0045] 尚、これらのモデルは加齢黄斑変性等に代表される眼炎症性疾患モデルおよび／または網膜疾患モデルと考えられており、このことから本発明化合物は、加齢黄斑変性、未熟児網膜症、ポリープ状網脈絡膜血管症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、虚血性増殖性網膜症、網膜色素変性症、錐体ジストロフィー、増殖性硝子体網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、角膜炎、結膜炎、ブドウ膜炎、レーベル病、網膜剥離、網膜色素上皮剥離、血管新生性緑内障、角膜血管新生、網脈絡膜血管新生およびそれらの疾患に伴う眼疾患の予防および／または治療剤として有用である。
- [0046] 本発明化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与形態としては、経口投与、眼局所投与（点眼投与、結膜嚢内投与、硝子体内投与、結膜下投与、テノン嚢下投与等）、静脈内投与、経皮投与等が挙げられ、必要に応じて医薬として許容される添加剤を適宜選択して使用し、投与形態に適した剤型に製剤化することができる。
- [0047] 投与剤型としては、経口剤の場合、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等が挙げられ、非経口剤としては、注射剤、点眼剤、眼軟膏、挿入剤等が挙げられる。
- [0048] 例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の場合、乳糖、ブドウ糖、D-マンニトール、無水リン酸水素カルシウム、デンプン、ショ糖等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン、デンプン、部分アルファー化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等の崩壊剤；ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、デンプン、部分アルファー化デンプン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、含水二酸化ケイ素、硬化油等の滑沢剤；精製白糖、ヒドロキシプロピルメチ

ルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン等のコーティング剤；クエン酸、アスパルテーム、アスコルビン酸、メントール等の矯味剤、などを必要に応じて適宜選択して使用し、製剤化することができる。

[0049] 注射剤は、塩化ナトリウム等の等張化剤；リン酸ナトリウム等の緩衝化剤；ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート等の界面活性剤；メチルセルロース等の増粘剤等、などを必要に応じて適宜選択して使用し、製剤化することができる。

[0050] 点眼剤は、塩化ナトリウム、濃グリセリンなどの等張化剤；リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどの緩衝化剤；ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤；クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤；塩化ベンザルコニウム、パラベン等の防腐剤、などを必要に応じて適宜選択して使用し、製剤化することができる。そのpHは眼科用製剤に許容される範囲内であれば特に問題はなく、好ましくはpH4～8、さらに好ましくは5～7である。pH調整剤として、普通のpH調整剤、例えば水酸化ナトリウムおよび／または塩酸を使用することができる。

[0051] 樹脂容器の材料は、本質的にポリエチレンから成る。容器材料は、ポリエチレン以外の少量の他の材料、例えばポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリビニルクロリド、アクリル樹脂、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレートおよびナイロン6を含有し得る。前記材料の量は、全容器材料の好ましくは約5～10%を超えない。ポリエチレンは、その密度によって数タイプ、すなわち低密度ポリエチレン(LDPE)、中密度ポリエチレン(MDPE)、高密度ポリエチレン(HDPE)などに分類され、これらのポリエチレンがこの発明に包含される。好ましいポリエチレンはLDPEである。

[0052] 本発明の水性点眼液を詰めて貯蔵するための容器は、使いやすい局所点眼送達に適した全ての容器形態を包含する。結果として、容器は、単一単位用量形態または多用量形態の、例えばボトル、チューブ、アンプル、ピペット

および流体ディスペンサーから成る群より選択され得る。本発明の好ましい実施形態によれば、水性点眼液は単一用量または単位用量形態内にある。

[0053] 本発明の点眼液用容器は、好ましくは押出ブロー成形法で製造される。押出ブロー成形は、例えばポリエチレン多用量ボトルを製造するために一般的に使用されている射出ブロー成形に比べて容器の内面を滑らかにする。滑らかな内面は、射出ブロー成形で製造されたポリエチレン容器に比べてポリエチレン容器内の薬剤の化学的安定性をより良くする。さらに、単一用量容器を使用すると、単一用量容器は成形プロセス中に熱で殺菌され、容器をさらに殺菌する必要がなく、単一用量容器内の薬剤の安定性をも改善する（EP 1 825 855およびEP 1 349 580参照）。一般的に、ブロー成形法で製造された単位用量点眼容器は約1mlの容積を有し、約0.2～0.5mlの溶液が充填される。該容器では、多種多様の形状が知られている。典型例は、US 5,409,125およびUS 6,241,124で見られる。

[0054] 本発明の目的のためには単位用量容器が好ましいが、本発明の水性点眼液は、微量の無菌流体を分配するための流体ディスペンサー内または水性点眼液が本質的にポリエチレンから成る容器材料と接触しているいずれの他の容器タイプ内でも可溶、安定かつ生物学的に利用可能なままである。該流体ディスペンサーは、例えばUS 5,614,172に開示されている。

[0055] 保存剤が入っていない本発明の水性点眼液は、単位用量ピペットおよびディスペンサーを含め、上述した適切な容器内で室温にて貯蔵することができる。

[0056] 本発明の実施形態のひとつとしては、本質的にポリエチレンから成る容器内に、

0.0001～0.01%w/vの式 (I) 又は式(I') の化合物またはその薬理学的に許容し得る塩の有効成分と、

0.05～0.5%w/vの非イオン性界面活性剤と、

0.005～0.2%w/vの安定化剤と

を含み、

実質的に保存剤を含まず、かつ

必要に応じて、点眼液で常用されている緩衝剤、pH調整剤および等張化剤を含む、高眼圧症および緑内障を治療するための水性点眼液である。

[0057] 眼軟膏は、白色ワセリン、流動パラフィン等の汎用される基剤を使用し、製剤化することができる。

[0058] 挿入剤は、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸等の生体分解性ポリマーを使用して、製剤化することができ、必要に応じて、賦形剤、結合剤、安定化剤、pH調整剤等を必要に応じて適宜選択して使用することができる。

[0059] 眼内インプラント用製剤は、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸・グリコール酸共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース等の生体分解性ポリマーを使用して製剤化することができ、必要に応じて、賦形剤、結合剤、安定化剤、pH調整剤等を必要に応じて適宜選択して使用することができる。

[0060] 本発明化合物の投与量は、剤型、患者の症状、年齢、体重等に応じて適宜選択できる。例えば、経口投与の場合、0.01～5000mg、好ましくは0.1～2500mg、特に好ましくは0.5から1000mgのものを1日あたり1～数回に分けて投与することができる。注射剤の場合、0.00001～2000mg、好ましくは0.0001～1500mg、特に好ましくは0.001から500mgのものを1日あたり1～数回に分けて投与することができる。点眼剤の場合、0.00001～10% (w/v)、好ましくは0.0001～5% (w/v)、特に好ましくは0.001～1%のものを1日1～数回点眼することができる。眼軟膏剤の場合、0.0001～2000mgを含有するものを塗布することができる。挿入剤または眼内インプラント用製剤の場合、0.0001～2000mgを含有するものを挿入またはインプラントすることができる。

[0061] 本発明はまた、別々の薬剤組成物をキット形に組み合わせることもできる。このキットは、通常、例えば分割式ボトルまたは分割式ホイルパケットの

ような、別々の組成物を含有するための容器を含むが、別々の組成物を単一の非分割式容器に含めることもできる。キット形は、別々の成分を異なる投与形（例えば、経口的と非経口的）で投与することが好ましい場合、別々の成分を異なる投与間隔で投与する場合、または処方医師によって組み合わせた個々の成分を滴定する必要がある場合に、特に有用である。

[0062] このようなキットの1例はいわゆるブリスターパックを含む。ブリスターパックはパッケージング業界において周知であり、製薬的単位投与形（錠剤、カプセル等）のパッケージングに広く用いられている。ブリスターパックは一般に、好ましくは透明なプラスチック材料のホイルによって覆われた比較的硬質材料のシートから成る。パッケージング・プロセス中に、該プラスチックホイル中に凹みが形成される。これらの凹みはパックされる個々の錠剤またはカプセルのサイズおよび形状を有する。次に、錠剤またはカプセルを凹み中に入れて、凹みが形成された方向とは逆であるホイル面において、比較的硬質材料のシートをプラスチックホイルに対してシールする。その結果、錠剤またはカプセルが該プラスチックホイルと該シートとの間の凹み中にシールされる。好ましくは、シートの強度は、凹みの場所においてシートに開口が形成されるように手で圧力を凹みに加えることによって、錠剤またはカプセルをブリスターパックから取り出すことができるような強度である。次に、錠剤またはカプセルを前記開口によって取り出すことができる。

[0063] また、シリンジ容器に薬剤を予め充填したキット製品（プレフィルドシリンジ）で供給することも可能である。

実施例

[0064] 以下に、比較例、実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではなく、代表例である。

[0065] 式 (I) 又は式 (I') の化合物は、本技術分野で公知の方法（たとえば、特許文献1、特許4577534号公報）を用いて調製することができる。

[0066] 血管新生を伴う眼疾患モデルとしては、たとえば以下の試験が挙げられる。

[0067] 血管新生阻害効果評価試験

HUVEC管腔形成試験

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)とヒト線維芽細胞の共培養系において、VEGF-A添加によるHUVECの管腔形成促進に対する薬物の作用を検討する。評価薬物はVEGF-A添加培地に添加する。一定期間後に培養細胞を固定し、抗CD31抗体を用いてHUVECを染色して形態観察を行い、管腔面積、管腔ネットワークの総延長・分岐点数・枝数などを評価する。

日薬理誌 129, p.451-456 (2007)

[0068] VEGF誘発ヒト網膜毛細血管内皮細胞 (human retinal microvascular endothelial cell; HRMEC) 増殖試験

VEGFは血管新生を促進する因子であり、加齢黄斑変性の発症や進行原因の1つであると考えられている(Prog. Retinal Eye Res., 22(1), 1-29 (2003))。そこで、ヒト網膜血管内皮細胞であるHRMECを用いて、VEGF誘発の細胞増殖に対する本発明の化合物の抑制効果を評価する。

[0069] HRMECを 2.0×10^3 個/ウェルで96ウェルプレートに播種し、37℃、5%CO₂/95%空気の条件下で24時間培養する。次に培養液を、10%ウシ胎児血清を含有するSSC培地に交換し24時間培養する。基剤培養液あるいは0.1、1.0、10、または100μMの本発明の化合物を含有する実験用培養液に交換し、1時間予備培養した後、VEGF-A溶液を10ng/mlになるように添加し、24時間培養する。VEGF-A溶液を添加しない場合も同様に処理する。その後、CCK-8を添加し、3時間培養した後吸光度(OD492)を測定する。

[0070] 次の式に従い、各化合物処置群の細胞増殖抑制率(%)を算出する。各群の例数は6である。

[式]

$$\text{細胞増殖抑制率(\%)} = ((B_x - B_N) / (B_0 - B_N)) \times 100$$

B₀: 基剤処置群の細胞の吸光度

B_x: 薬物処置群の細胞の吸光度

B_N : 無処置群の細胞の吸光度

[0071] 図1に化合物Aの結果を示す。化合物Aのみを添加した場合は、HRMEC細胞の増殖には影響を及ぼさない(図1左側)が、本発明の化合物は、VEGF-Aによって誘発されるHRMEC細胞の増殖を用量依存的に抑制する(図1右側)。化合物Aは10~100 μ Mでコントロールのレベルまで細胞増殖を抑制している。

[0072] VEGF誘発ヒト網膜毛細血管内皮細胞(HRMEC)遊走試験

ヒト網膜毛細血管内皮細胞(HRMEC)の遊走に対する薬物の作用を検討する。

12ウェルプレートへコラーゲンをコートし、 4×10^4 細胞/ウェルの密度で播種し、48時間、37℃、5%CO₂にて培養した。その後、増殖因子を除いた培地へ置換を行い、24時間培養する。その後、1 mL用チップを用いてウェルの中央線上に存在する細胞を剥離し、PBS(リン酸緩衝液)にて洗浄し、培地交換を行う。その直後にCCDカメラを用いて撮影する(遊走前)。目的の濃度になるようにVEGF-Aおよび本発明の化合物を添加し、24時間インキュベートする。その後(遊走后)、各ウェルを同様に撮影し、遊走前と比較して剥離した場所に移動した細胞数を計測する。

[0073] VEGF-A添加により、HRMECは対照群と比較して細胞(遊走数)が増加する。本発明の化合物の添加によりVEGF誘発HRMECの遊走に対して有意な抑制作用が認められる。

[0074] レーザー誘発脈絡膜血管新生(CNV)モデル

雄性C57BL/6Jマウスを使用する。ミドリンP点眼液(登録商標、参天製薬)をマウスの右眼に点眼し散瞳する。動物を麻酔し、レーザー光凝固装置を用いて、視神経乳頭の周囲円周上に等間隔に8箇所レーザー照射を行う。

光凝固後に、薬物を右眼の硝子体内投与(0.1N NaOHと、 1.5×10^{-3} N HClを含むpH 7.2のPBSを、16:84で混和した溶媒を用い60 μ Mおよび600 μ Mの溶液を2 μ l投与)または経口投与/皮下投与/腹腔内投与する。クラビット(登録商標、第一三共)点眼液0.5%を右眼に点眼後、眼底カメラを用いて速やかに眼底撮影を行う。

レーザー照射7および14日後に動物を麻酔し、フルオレサイト（登録商標、日本アルコン）静注10倍希釈して尾静脈内へ投与し、眼底カメラを用いて速やかに蛍光眼底撮影を行う。

レーザー照射15日後のERG測定後、動物を麻酔し、尾静脈内にfluorescein-conjugated dextran (FITC-dextran)を投与する。動物から眼球を摘出し固定後、顕微鏡下で脈絡膜フラットマウント標本を作製する。脈絡膜フラットマウント標本は、共焦点レーザー走査型顕微鏡を用いて撮影し、撮影した画像を解析ソフトOLYMPUS FLUOVIEW FV1000を用いて、C N V面積を算出する。

[0075] 図2に化合物Aの結果を示す。C N V面積は非処置群に比べて有意に減少する。

[0076] 図3に病理画像を示す。C N V面積は非処理群に比べて減少する。

[0077] 高酸素負荷網膜血管新生 (oxygen-induced retinopathy: OIR) モデル

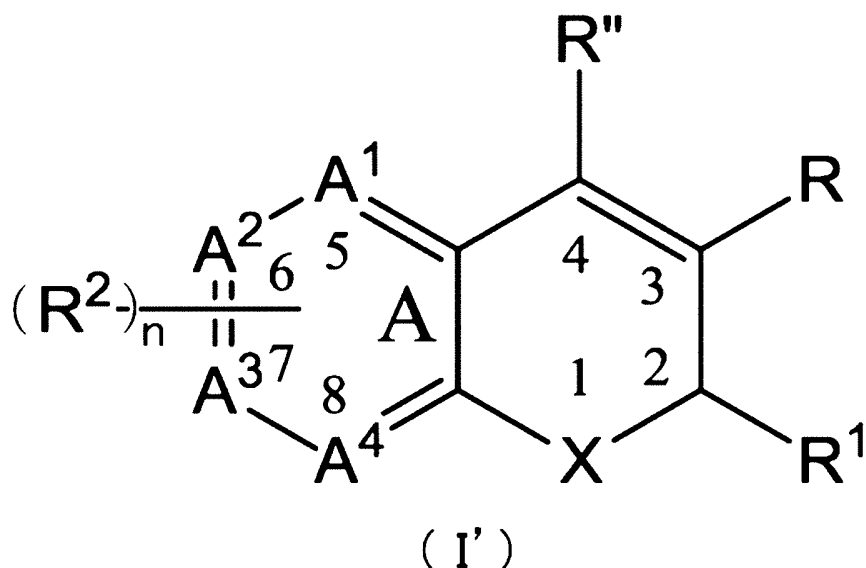
実験法は、日薬理誌 129, p.451-456 (2007), Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994; 35; p.101-111に従って行う。C57BL/6Jマウスを用いる。マウス高酸素負荷モデルはSmithらの手法 (Smith LE. Et al., Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994; 35; p.101-111) に準じて実施する。新生児マウスは生後7日目から12日目まで親マウスと共に酸素制御装置によって高酸素 (75% O₂) 状態に制御されたケージ内で飼育する。生後12日目に新生児マウスを大気圧条件下 (21% O₂) に戻し、薬物を右眼の硝子体内投与 (0.1N NaOHと、1.5 x 10⁻³N HClを含む pH 7.2のPBSを、16:84で混和した溶媒を用い、60 μMおよび600 μMの溶液を2 μl投与) または経口投与/皮下投与/腹腔内投与し、生後17日目まで飼育する。評価時期に動物を麻酔し、左心室からFITC-dextranを投与する。動物から眼球を摘出し固定後、顕微鏡下で網膜フラットマウント標本を作製する。網膜フラットマウント標本は、共焦点レーザー走査型顕微鏡を用いて撮影し、撮影した画像を解析ソフトOLYMPUS FLUOVIEW FV1000を用いて、C N V面積を算出する。

[0078] 本発明の化合物の投与で、C N V面積は非処置群に比べて有意に減少する。

請求の範囲

[請求項1] ヒトを含む動物の眼疾患の予防または治療における使用のための以下の式(I')で表される化合物、または薬学的に許容されるその塩：

[化1]



[式(I')中、XはO、SおよびN R^aから選ばれ、

R^aは

水素；

C₁－C₃のアルキル；

(フェニル)－メチル；および

フェニル環がC₁－C₆のアルキル、ヒドロキシ、ハロ、C₁－C₆のハロアルキル、ニトロ、シアノ、C₁－C₆のアルコキシ、およびC₁－C₆のアルキルアミノから選ばれた1個～3個の置換基で置換されたフェニルメチル

から選ばれ、

Rはカルボキシルであり、

R''は水素およびC₂－C₆のアルケニルから選ばれ、

R¹はC₁－C₃のパーフルオロアルキル；

クロロ；

C_1-C_6 のアルキルチオ；

ニトロ；

シアノ；および

C_1-C_3 のシアノアルキル

から選ばれ、

R^2 は

水素；

ハロ；

C_1-C_6 のアルキル；

C_2-C_6 のアルケニル；

C_2-C_6 のアルキニル；

ハロ- C_2-C_6 のアルキニル；

フェニル- C_1-C_6 のアルキル；

フェニル- C_2-C_6 のアルキニル；

ハロフェニル- C_2-C_6 のアルキニル；

C_1-C_6 のアルコキシ-フェニル- C_2-C_6 のアルキニル；

フェニル- C_2-C_6 のアルケニル；

C_1-C_3 のアルコキシ；

メチレンジオキシ；

C_1-C_3 のアルコキシ- C_1-C_3 のアルキル；

C_1-C_3 のアルキルチオ；

C_1-C_3 のアルキルスルフィニル；

フェニロキシ；

フェニルチオ；

フェニルスルフィニル；

C_1-C_3 のハロアルキル- C_1-C_3 のヒドロキシアルキル；

フェニル- C_1-C_3 のアルコキシ- C_1-C_3 のアルキル；

C_1-C_3 のハロアルキル；

C_1-C_3 のハロアルコキシ；
 C_1-C_3 のハロアルキルチオ；
 C_1-C_3 のヒドロキシアルキル；
 C_1-C_3 のヒドロキシハロアルキル；
ヒドロキシイミノ- C_1-C_3 のアルキル；
 C_1-C_6 のアルキルアミノ；
ニトロ；
シアノ；
アミノ；
アミノスルホニル；
N- (C_1-C_6 のアルキル) アミノスルホニル；
N-アリールアミノスルホニル；
N-ヘテロアリールアミノスルホニル；
N- (フェニル- C_1-C_6 のアルキル) アミノスルホニル；
N- (ヘテロアリール- C_1-C_6 のアルキル) アミノスルホニル；
フェニル- C_1-C_3 のアルキルスルホニル；
5～8員環のヘテロシクリルスルホニル；
 C_1-C_6 のアルキルスルホニル；
フェニル；
クロロ、フルオロ、ブロモ、メトキシ、メチルチオ、およびメチルスルホニルから選ばれた一つまたはそれ以上の基で置換されたフェニル；
5～9環ヘテロアリール；
クロロで置換されたチエニル；
フェニル- C_1-C_6 のアルキルカルボニル；
フェニルカルボニル；
4-クロロフェニルカルボニル；
4-ヒドロキシフェニルカルボニル；

4-トリフルオロメチルフェニルカルボニル；

4-メトキシフェニルカルボニル；

アミノカルボニル；

ホルミル；および

C_1-C_6 のアルキルカルボニルから成る群から独立に選ばれた一つまたはそれ以上の基であり、または、

R^2 は環Aとともにナフチル、ベンゾフリルフェニル、あるいはキノリルを形成してもよく、

A環原子である A^1 、 A^2 、および A^3 は炭素であり、 A^4 は炭素または窒素であり、

n は、1～4から選ばれる整数である。】。

〔請求項2〕

R^a は

水素；

メチル；

エチル；

(4-トリフルオロメチル)ベンジル；

(4-クロロメチル)ベンジル；

(4-メトキシ)ベンジル；

(4-シアノ)ベンジル；及び

(4-ニトロ)ベンジル

から選ばれ、

R'^1 は

水素及びエテニルから選ばれ、

R^1 は

トリフルオロメチル及びペンタフルオロエチルから選ばれ、

R^2 は

水素；

クロロ；

ブロモ ;
フルオロ ;
ヨード ;
メチル ;
t-ブチル ;
エテニル ;
エチニル ;
5-クロロ-1-ペンチニル ;
1-ペンチニル ;
3, 3-ジメチル-1-ブチニル ;
ベンジル ;
フェニルエチル ;
フェニル-エチニル ;
4-クロロフェニル-エチニル ;
4-メトキシフェニル-エチニル ;
フェニルエテニル ;
メトキシ ;
メチルチオ ;
メチルスルフィニル ;
フェニロキシ ;
フェニルチオ ;
フェニルスルフィニル ;
メチレンジオキシ ;
ベンジロキシメチル ;
トリフルオロメチル ;
ジフルオロメチル ;
ペンタフルオロエチル ;
トリフルオロメトキシ ;

トリフルオロメチルチオ；
ヒドロキシメチル；
ヒドロキシトリフルオロエチル；
メトキシメチル；
ヒドロキシイミノメチル；
N-メチルアミノ；
ニトロ；
シアノ；
アミノ；
アミノスルホニル；
N-メチルアミノスルホニル；
N-フェニルアミノスルホニル；
N-フリルアミノスルホニル；
N-(ベンジル)アミノスルホニル；
N-(フリルメチル)アミノスルホニル；
ベンジルスルホニル；
フェニルエチルアミノスルホニル；
フリルスルホニル；
メチルスルホニル；
フェニル；
クロロ、フルオロ、ブロモ、メトキシ、メチルチオ、およびメチルスルホニルから選ばれた一つ又はそれ以上の基で置換されたフェニル；
ベンズイミダゾリル；
フリル；
チエニル；
クロロで置換されたチエニル；
ベンジルカルボニル；
フェニルカルボニル；

アミノカルボニル；

ホルミル；および

メチルカルボニルから成る群から独立に選ばれた一つまたはそれ以上の基である請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

[請求項3]

式(I')の化合物が、

6-クロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-クロロ-7-メチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

8-(1-メチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-クロロ-7-(1,1-ジメチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

(S)-6-クロロ-7-(1,1-ジメチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-クロロ-8-(1-メチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

2-トリフルオロメチル-3H-ナフトピラン-3-カルボン酸；

7-(1,1-ジメチルエチル)-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-ブロモ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

8-クロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-トリフルオロメトキシ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

(S)-6-トリフルオロメトキシ-2-トリフルオロメチル-2H

－ 1－ベンゾピラン－ 3－カルボン酸；

5， 7－ジクロロ－ 2－トリフルオロメチル－ 2 H－ 1－ベンゾピラン－ 3－カルボン酸；

8－フェニル－ 2－トリフルオロメチル－ 2 H－ 1－ベンゾピラン－ 3－カルボン酸；

7， 8－ジメチル－ 2－トリフルオロメチル－ 2 H－ 1－ベンゾピラン－ 3－カルボン酸；

6， 8－ビス（ジメチルエチル）－ 2－トリフルオロメチル－ 2 H－ 1－ベンゾピラン－ 3－カルボン酸；

7－（ 1－メチルエチル）－ 2－トリフルオロメチル－ 2 H－ 1－ベンゾピラン－ 3－カルボン酸；

7－フェニル－ 2－トリフルオロメチル－ 2 H－ 1－ベンゾピラン－ 3－カルボン酸；

6－クロロ－ 7－エチル－ 2－トリフルオロメチル－ 2 H－ 1－ベンゾピラン－ 3－カルボン酸；

6－クロロ－ 8－エチル－ 2－トリフルオロメチル－ 2 H－ 1－ベンゾピラン－ 3－カルボン酸；

6－クロロ－ 7－フェニル－ 2－トリフルオロメチル－ 2 H－ 1－ベンゾピラン－ 3－カルボン酸；

6， 7－ジクロロ－ 2－トリフルオロメチル－ 2 H－ 1－ベンゾピラン－ 3－カルボン酸；

6， 8－ジクロロ－ 2－トリフルオロメチル－ 2 H－ 1－ベンゾピラン－ 3－カルボン酸；

2－トリフルオロメチル－ 3 H－ナフト [2， 1－ b] ピラン－ 3－カルボン酸；

6－クロロ－ 8－メチル－ 2－トリフルオロメチル－ 2 H－ 1－ベンゾピラン－ 3－カルボン酸；

8－クロロ－ 6－メチル－ 2－トリフルオロメチル－ 2 H－ 1－ベン

ゾピラン-3-カルボン酸；

8-クロロ-6-メトキシ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベン
ゾピラン-3-カルボン酸；

6-ブロモ-8-クロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベン
ゾピラン-3-カルボン酸；

8-ブロモ-6-フルオロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベン
ゾピラン-3-カルボン酸；

8-ブロモ-6-メチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベン
ゾピラン-3-カルボン酸；

8-ブロモ-5-フルオロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベン
ゾピラン-3-カルボン酸；

6-クロロ-8-フルオロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベン
ゾピラン-3-カルボン酸；

6-ブロモ-8-メトキシ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベン
ゾピラン-3-カルボン酸；

6-[[(フェニルメチル) アミノ] スルホニル] -2-トリフルオ
ロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-[(ジメチルアミノ) スルホニル] -2-トリフルオロメチル-
2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-[(メチルアミノ) スルホニル] -2-トリフルオロメチル-2
H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-[(4-モルホリノ) スルホニル] -2-トリフルオロメチル-
2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-[(1, 1-ジメチルエチル) アミノスルホニル] -2-トリフ
ルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-[(2-メチルプロピル) アミノスルホニル] -2-トリフルオ
ロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

6-メチルスルホニル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾ

ピランー3-カルボン酸；
8-クロロ-6-[[（フェニルメチル）アミノ]スルホニル]-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
6-フェニルアセチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
6,8-ジブロモ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
8-クロロ-5,6-ジメチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
(S)-6,8-ジクロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
6-ベンジルスルホニル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
6-[[N-(2-フリルメチル)アミノ]スルホニル]-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
6-[[N-(2-フェニルエチル)アミノ]スルホニル]-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
6-ヨード-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；
7-(1,1-ジメチルエチル)-2-ペンタフルオロエチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；および
6-クロロ-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾチオピラン-3-カルボン酸

から成る群から選ばれる1以上である請求項1または請求項2に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[請求項4]

式(I')の化合物が、
6-クロロ-8-メチル-2-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸；

(S) - 6 - クロロ - 7 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;

(S) - 6, 8 - ジクロロ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ; および

(S) - 6 - トリフルオロメトキシ - 2 - トリフルオロメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 ;

から成る群から選ばれる 1 以上である請求項 1 ~ 請求項 3 のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[請求項5] X が O である、請求項 1 ~ 請求項 4 のいずれかに記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

[請求項6] 請求項 1 ~ 請求項 5 のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を有効成分とする眼疾患の予防または治療のための医薬組成物。

[請求項7] 眼疾患が網脈絡膜変性疾患である、請求項 6 記載の医薬組成物。

[請求項8] 眼疾患が血管新生を伴う眼疾患である、請求項 6 または請求項 7 記載の医薬組成物。

[請求項9] 眼疾患が、加齢黄斑変性、未熟児網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、虚血性増殖性網膜症、網膜色素変性症、錐体ジストロフィー、増殖性硝子体網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、角膜炎、結膜炎、ブドウ膜炎、レーベル病、網膜剥離、網膜色素上皮剥離、血管新生性緑内障、角膜血管新生、脈絡膜血管新生およびそれらの疾患に伴う眼疾患から成る群から選ばれる 1 以上である、請求項 6 記載の医薬組成物。

[請求項10] 請求項 1 ~ 請求項 5 のいずれかに記載した化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む眼疾患の予防または治療に使用されるキット。

[請求項11] 請求項 1 ~ 請求項 5 のいずれかに記載した化合物、または薬学的に許容されるその塩であって、ベンゾピラン環またはナフトピラン環を

有する眼疾患予防・治療用化合物。

[請求項12] 眼疾患の予防剤または治療剤の製造における請求項1～請求項5のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用。

[請求項13] 眼疾患が網脈絡膜変性疾患である、請求項12記載の使用。

[請求項14] 眼疾患が血管新生を伴う眼疾患である、請求項12記載の使用。

[請求項15] 眼疾患が、加齢黄斑変性、未熟児網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、虚血性増殖性網膜症、網膜色素変性症、錐体ジストロフィー、増殖性硝子体網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、角膜炎、結膜炎、ブドウ膜炎、レーベル病、網膜剥離、網膜色素上皮剥離、血管新生性緑内障、角膜血管新生、脈絡膜血管新生およびそれらの疾患に伴う眼疾患から成る群から選ばれる1以上である、請求項12記載の使用。

[請求項16] 請求項1～請求項5のいずれかに記載した化合物の有効量を、患者に投与する工程を含む眼疾患の予防または治療方法。

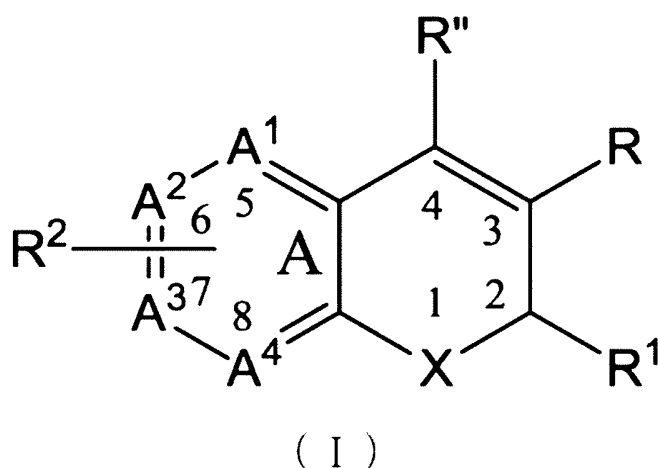
[請求項17] 眼疾患が網脈絡膜変性疾患である、請求項16記載の方法。

[請求項18] 眼疾患が血管新生を伴う眼疾患である、請求項16記載の方法。

[請求項19] 眼疾患が、加齢黄斑変性、未熟児網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、虚血性増殖性網膜症、網膜色素変性症、錐体ジストロフィー、増殖性硝子体網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、角膜炎、結膜炎、ブドウ膜炎、レーベル病、網膜剥離、網膜色素上皮剥離、血管新生性緑内障、角膜血管新生、脈絡膜血管新生およびそれらの疾患に伴う眼疾患から成る群から選ばれる1以上である、請求項16記載の方法。

[請求項20] ヒトを含む動物の眼疾患の予防または治療に使用される以下の式(I)で表される化合物、または薬学的に許容されるその塩：

[化2]



[式(I)中、XはO、SおよびN R^aから選ばれ、

R^aは水素原子、C₁–C₃のアルキル、(フェニル)–メチル、並びにフェニル環がC₁–C₆のアルキル、ヒドロキシ、ハロ、C₁–C₆のハロアルキル、ニトロ、シアノ、C₁–C₆のアルコキシ、およびC₁–C₆のアルキルアミノから選ばれた1個～3個の置換基で置換されたフェニルメチルであり、

Rはエステル化されてもよいカルボキシルであり、

R''は水素原子およびC₂–C₆のアルケニルから選ばれ、

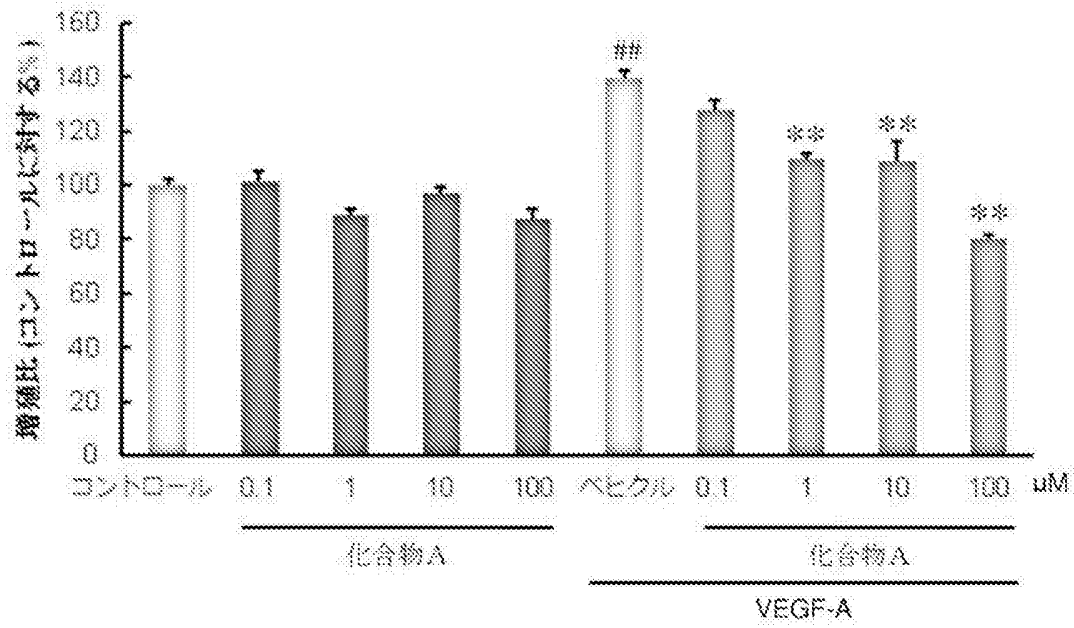
R¹はC₁–C₃のパーフルオロアルキル、クロロ、C₁–C₆のアルキルチオ、ニトロ、シアノ、およびC₁–C₃のシアノアルキルから選ばれ、

R²は水素原子；ハロ；C₁–C₆のアルキル；C₂–C₆のアルケニル；C₂–C₆のアルキニル；ハロ–C₂–C₆のアルキニル；フェニル–C₁–C₆のアルキル；フェニル–C₂–C₆のアルキニル；フェニル–C₂–C₆のアルケニル；C₁–C₃のアルコキシ；メチレンジオキシ；C₁–C₃のアルコキシ–C₁–C₃のアルキル；C₁–C₃のアルキルチオ；C₁–C₃のアルキルスルフィニル；フェニロキシ；フェニルチオ；フェニルスルフィニル；C₁–C₃のハロアルキル–C₁–C₃のヒドロ

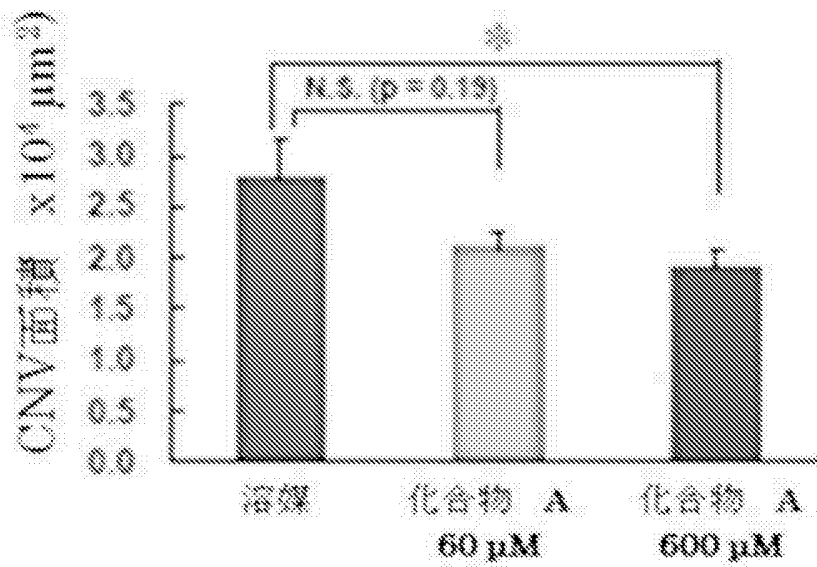
キシアルキル；フェニル-C₁-C₃のアルコキシ-C₁-C₃のアルキル；C₁-C₃のハロアルキル；C₁-C₃のハロアルコキシ；C₁-C₃のハロアルキルチオ；C₁-C₃のヒドロキシアルキル；ヒドロキシイミノ-C₁-C₃のアルキル；C₁-C₆のアルキルアミノ；ニトロ；シアノ；アミノ；アミノスルホニル；N-(C₁-C₆のアルキル)アミノスルホニル；N-アリールアミノスルホニル；N-ヘテロアリールアミノスルホニル；N-(フェニル-C₁-C₆のアルキル)アミノスルホニル；N-(ヘテロアリール-C₁-C₆のアルキル)アミノスルホニル；フェニル-C₁-C₃のアルキルスルホニル；5～8員環のヘテロシクリルスルホニル；C₁-C₆のアルキルスルホニル；フェニル；クロロ、フルオロ、ブロモ、メトキシ、メチルチオ、およびメチルスルホニルから選ばれた一つまたはそれ以上の基で置換されたフェニル；5～9環ヘテロアリール；クロロで置換されたチエニル；フェニル-C₁-C₆のアルキルカルボニル；フェニルカルボニル；4-クロロフェニルカルボニル；4-ヒドロキシフェニルカルボニル；4-トリフルオロメチルフェニルカルボニル；4-メトキシフェニルカルボニル；アミノカルボニル；ホルミル；並びにC₁-C₆のアルキルカルボニルから独立に選ばれた一つまたはそれ以上の基であり、

A環原子であるA¹、A²、およびA³は炭素であり、A⁴は炭素または窒素であり、またはR²は環Aとともにナフチル、ベンゾフリルフェニル、あるいはキノリルを形成してもよい。】。

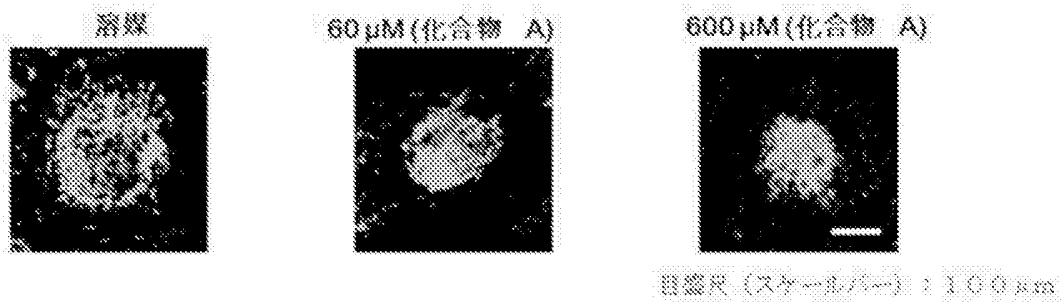
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/059557

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/352(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i

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)

A61K31/352, A61P9/00, A61P27/02, A61P27/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE (STN), JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII), CiNii

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/049014 A1 (PHARMACIA CORP.), 02 June 2005 (02.06.2005), claims 1, 11 (Family: none)	1-15, 20
X Y	JP 4577534 B2 (G.D. Searle, L.L.C.), 03 September 2010 (03.09.2010), claims; page 16, lines 14 to 16; page 16, lines 35 to 40 & JP 2002-511062 A & US 6034256 A & WO 1998/047890 A1	1-5, 11, 20 6-10, 12-15
Y	Hiroto OBATA, "Gankai kara Mita Koenshoyaku -Yokujohen no Shorei kara-", Ginkai, 2003 Nen, no.90, pages 6 to 7	6-10, 12-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ 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 application or patent 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)

"O" 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 April, 2014 (30.04.14)Date of mailing of the international search report
13 May, 2014 (13.05.14)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/059557

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Masakazu YAMADA, "Ganshikkan to COX-2", Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2001 Nen, 197(2), pages 157 to 158	6-10, 12-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/059557

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16-19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 16-19 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/352(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/352, A61P9/00, A61P27/02, A61P27/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY/MEDLINE(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CiNii

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2005/049014 A1(PHARMACIA CORPORATION) 2005.06.02, 特許請求の範囲 1, 11（ファミリーなし）	1-15, 20
X Y	JP 4577534 B2(ジー・ディー・サール、リミテッド、ライアビリティ、カンパニー) 2010.09.03, 特許請求の範囲, 第 16 頁第 14 - 16 行, 第 16 頁第 35 - 40 行&JP 2002-511062 A& US 6034256 A&WO 1998/047890 A1	1-5, 11, 20 6-10, 12-15

C 欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

3 0 . 0 4 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

1 3 . 0 5 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官（権限のある職員）

近藤 政克

4 C

9 7 3 4

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	小幡博人, 眼科医から見た抗炎症薬－翼状片の症例から－, 銀海, 2003 年, 第 90 号, p. 6-7	6-10, 12-15
Y	山田昌和, 眼疾患と C O X - 2 , 医学のあゆみ, 2001 年, 197 (2) , p. 157-158	6-10, 12-15

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 1 6 - 1 9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 1 6 - 1 9 は、手術又は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2) (a) (i) 及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。