

(43) 国際公開日
2009年4月2日 (02.04.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/041566 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 239/74 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
 A61K 9/06 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
 A61K 9/08 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
 A61K 9/16 (2006.01) C07D 241/40 (2006.01)
 A61K 9/20 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
 A61K 9/48 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
 A61K 31/517 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/067405

(22) 国際出願日: 2008年9月26日 (26.09.2008)

(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2007-249365 2007年9月26日 (26.09.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 巾下 紗代 (HABASHITA, Sayo) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 平井 慎一郎 (HIRAI, Shin-ichiro) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 大橋 淑起 (OHASHI, Yoshiki) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 笹岡 正顕 (SASAOKA, Masaaki) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP).

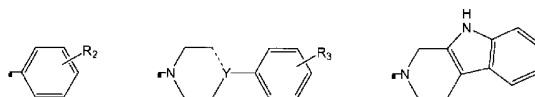
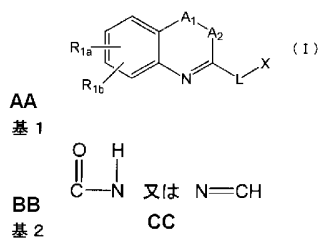
(74) 代理人: 日比 紀彦, 外 (HIBI, Norihiko et al.); 〒5420086 大阪府大阪市中央区西心斎橋1丁目13番18号 イナビル3階 キシモト特許事務所内 Osaka (JP).

(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, 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,

[続葉有]

(54) Title: PREVENTIVE OR REMEDY FOR POSTERIOR EYE DISEASES CONTAINING QUINAZOLINONE DERIVATIVE OR QUINOXALINE DERIVATIVE AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: キナゾリノン誘導体又はキノキサリン誘導体を有効成分として含有する後眼部疾患の予防又は治療剤



AA GROUP 1
 BB GROUP 2
 CC OR

(57) Abstract: Because of having excellent effects of inhibiting angiogenesis, regulating vascular hyperpermeability and protecting retinal nerve cells in the posterior eye tissues such as choroid and retina, a compound represented by the following general formula (1) or its salt is useful as a preventive or remedy for posterior eye diseases such as age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, diabetic macular edema, glaucomatous constriction of visual fields and so on. In the formula, A₁-A₂ represents a group 1; X represents a group 2, etc.; Y represents a carbon atom or a nitrogen atom; a broken line represents a single or double bond; L represents a single bond, an alkylene group, a cycloalkenylene group, etc.; R_{1a} and R_{1b} are the same or different and each represents a hydrogen atom, a halogen atom, etc.; R₂ represents a hydrogen atom or a halogen atom; and R₃ represents a hydrogen atom or a halogen atom.

[続葉有]



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, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(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, LS, MW, MZ, NA, SD,

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(57) 要約: 一般式 (I) で表される化合物又はその塩は、脈絡膜や網膜といった後眼部組織において、優れた血管新生阻害作用、血管透過性亢進抑制作用及び網膜神経細胞保護作用を有するので、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、緑内障性視野狭窄などの後眼部疾患の予防又は治療剤として有用である。式中、 A_1-A_2 は基1を示し、Xは基2等を示し、Yは炭素原子又は窒素原子を示し、破線は単結合又は二重結合を示し、Lは単結合、アルキレン基、シクロアルケニレン基等を示し、 R_{1a} と R_{1b} は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子等を示し、 R_2 は水素原子又はハロゲン原子を示し、 R_3 は水素原子又はハロゲン原子を示す。 【化1】

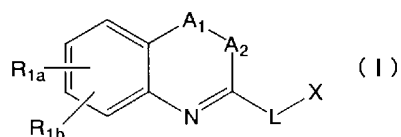
明 細 書

キナゾリノン誘導体又はキノキサリン誘導体を有効成分として含有する後眼部疾患の予防又は治療剤

技術分野

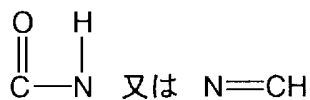
[0001] 本発明は、下記一般式(I)で表される化合物又はその塩の少なくとも1つを有効成分として含有する、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、網膜色素変性症、増殖性硝子体網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、ぶどう膜炎、レーベル病、未熟児網膜症、網膜剥離、網膜色素上皮剥離、中心性漿液性脈絡網膜症、中心性滲出性脈絡網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、多発性脈絡膜炎、新生血管黄斑症、網膜動脈瘤、これらの疾患に起因する視神経障害、緑内障に起因する視神経障害、緑内障性視野狭窄、虚血性視神経障害などの後眼部疾患の予防又は治療剤に関する。

[化1]



[0002] [式中、 $A_1 - A_2$ は

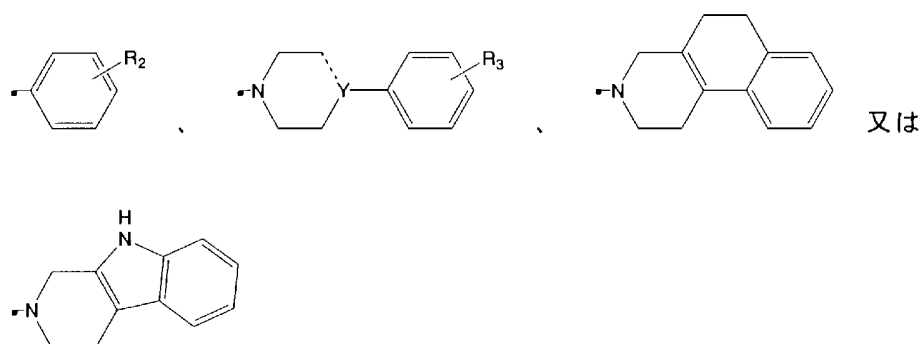
[化2]



を示し、;

[0003] Xは

[化3]



を示し、

[0004] Yは炭素原子又は窒素原子を示し、

破線は単結合又は二重結合を示し、

Lは単結合、アルキレン基、アルケニレン基、シクロアルキレン基又はシクロアルケニレン基を示し、

R_{1a} と R_{1b} は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基又はアミノカルボニル基を示し、

R_2 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基を示し、

R_3 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基を示す。]

背景技術

[0005] 硝子体、網膜、脈絡膜、強膜などといった後眼部組織における疾患は、眼科領域における最も重要な疾患群の一つであり、難治性疾患が多く、失明の原因となりうる重篤な症状を示すものも少なくない。代表的な疾患としては加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、網膜色素変性症、増殖性硝子体網膜症などが挙げられる。これらは視力の低下又は失明の原因となりうる疾患であり、このような後眼部組織における疾患に対して効果的な薬物の開発が望まれている。特に、加齢黄斑変性又は糖尿病網膜症は、欧米諸国や日本などの先進国での壮年から老年期における失明の主要原因疾患となっており、眼科臨床及び社会的にも非常に重要な疾患とされている。

[0006] 加齢黄斑変性は黄斑部の加齢に伴う変化によっておこる疾患であり、最近の高齢化現象に伴い、有病患者数は増加している。加齢黄斑変性の基本病態は脈絡膜血

管に由来する新生血管であり、その原因としては、黄斑部の網膜色素上皮細胞、ブ
ルッフ膜、脈絡膜血管の加齢変化を基盤にして発症すると考えられている。しかしな
がら、脈絡膜血管新生の発症原因・メカニズムはいまだ解明されていない部分が多く
、今後の発展が期待される領域である。また、黄斑部という視機能の中心部に病変部
が生じるため、レーザー光凝固などの治療には限界があり、薬物療法の応用が待ち
望まれている疾患である。

[0007] 糖尿病網膜症は、糖尿病による高血糖状態が持続するために、網膜血管に異常を
きたし、網膜や硝子体に多彩な病変を形成する疾患である。糖尿病網膜症による高
度の視力障害には、黄斑部近傍の毛細血管瘤又は網膜血管自体の血管透過性亢
進により生じる黄斑浮腫や黄斑虚血などの黄斑症に起因するもの、網膜における血
管新生をもととする硝子体出血、牽引性網膜剥離などに起因するものがある。糖尿病
網膜症も高齢化現象に伴い、また、糖尿病罹患患者の長命化もあり、有病患者数は
増加している。

[0008] 一方、特許文献1～4には、一般式(I)に表される化合物が記載されている。特許
文献1には、一般式(I)に表される化合物である2-[3-{4-(4-クロロフェニル)ピ
ペラジーン-1-イル}プロピル]キナゾリン-4(3H)-オン、5-クロロ-2-[3-(4-
フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)プロピル]キナゾリン-4(3
H)-オンなどが開示され、これらの化合物がpoly(ADP-ribose) polymerase(以
下、「PARP」ともいう)阻害作用を有することが示唆されている。また、特許文献2に
は、一般式(I)に表される化合物である2-(4-クロロフェニル)キノキサリン-5-カ
ルボキサミドなどが開示され、特許文献1と同様に、PARP阻害作用を有することが
示唆されている。また、特許文献2記載の化合物がパーキンソン病など神経変性疾
患に有用であることを記載している。

[0009] 非特許文献1には、パーキンソン病動物モデルにおいて、一般式(I)に表される化
合物である2-[3-{4-(4-クロロフェニル)ピペラジーン-1-イル}プロピル]キナ
ゾリン-4(3H)-オンがMPTP(1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒド
ロピリジン)誘発性の黒質線条体のドーパミン性障害に対して保護効果を示したこと
が報告されている。同様に、非特許文献2にも、一般式(I)に表される化合物である2

ー(4-クロロフェニル)キノキサリンー5-カルボキサミドがMETH(methamphetamine)誘発性の黒質線条体のドーパミン性障害に対して保護効果を示したことが報告されている。また、非特許文献3には、脳虚血／脳再灌流動物モデルにおいて、一般式(I)に表される化合物である5-クロロ-2-{3-(4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)プロピル}キナゾリン-4(3H)-オンがNAD(ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド)の枯渇や虚血性の脳障害を抑制したことが報告されている。

- [0010] しかしながら、一般式(I)で表される化合物又はその塩について、脈絡膜や網膜といった後眼部組織において、血管新生阻害作用、血管透過性亢進抑制作用及び網膜神経細胞保護作用を検討した報告はなく、これらの作用を示唆する報告もない。また、一般式(I)で表される化合物又はその塩の後眼部疾患に対する薬理作用を検討した報告はなく、特に、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、緑内障性視野狭窄などに対する予防又は改善効果について検討した報告はない。

特許文献1:国際公開02/48117号パンフレット

特許文献2:国際公開03/007959号パンフレット

特許文献3:国際公開03/055865号パンフレット

特許文献4:国際公開03/063874号パンフレット

非特許文献1:J. Pharmacol. Exp. Ther., 309, 1067-1078(2004)

非特許文献2:J. Pharmacol. Exp. Ther., 310, 1114-1124(2004)

非特許文献3:J. Pharmacol. Exp. Ther., 310, 425-436(2004)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0011] 従って、一般式(I)で表される化合物又はその塩に関して、新たな医薬用途を探索することは興味深い課題である。

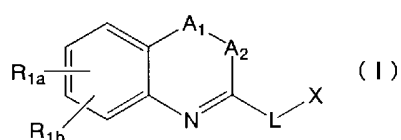
課題を解決するための手段

- [0012] 本発明者等は、一般式(I)で表される化合物又はその塩の新たな医薬用途を探索すべく鋭意研究を行ったところ、該化合物が、脈絡膜や網膜といった後眼部組織において、優れた血管新生阻害作用、血管透過性亢進抑制作用及び網膜神経細胞

保護作用を有することを見出し、本発明に至った。

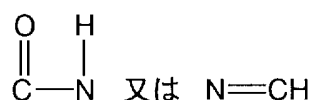
[0013] すなわち、本発明は、下記一般式(I)で表される化合物又はその塩(以下、これらを総称して「本化合物」ともいう)の少なくとも1つを有効成分とする、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、網膜色素変性症、増殖性硝子体網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、ぶどう膜炎、レーベル病、未熟児網膜症、網膜剥離、網膜色素上皮剥離、中心性漿液性脈絡網膜症、中心性滲出性脈絡網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、多発性脈絡膜炎、新生血管黄斑症、網膜動脈瘤、これらの疾患に起因する視神経障害、緑内障に起因する視神経障害、緑内障性視野狭窄、虚血性視神経障害などの後眼部疾患の予防又は治療剤である。

[化4]



[0014] [式中、 $A_1 - A_2$ は

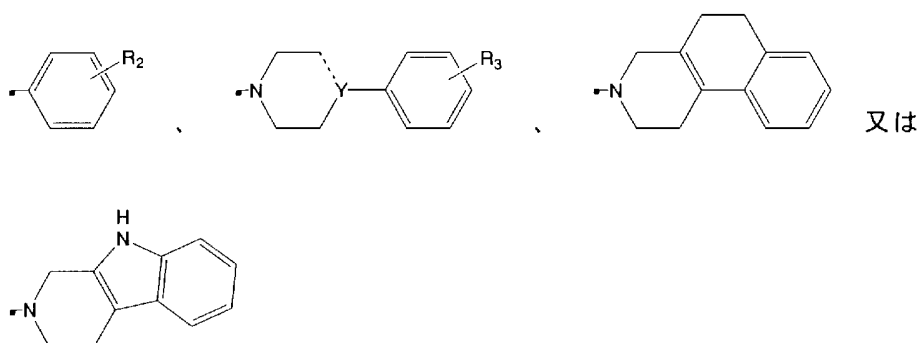
[化5]



を示し、;

[0015] Xは

[化6]



を示し、；

[0016] Yは炭素原子又は窒素原子を示し、；

破線は単結合又は二重結合を示し、；

Lは単結合、アルキレン基、アルケニレン基、シクロアルキレン基又はシクロアルケニレン基を示し、；

R_{1a} と R_{1b} は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基又はアミノカルボニル基を示し、；

R_2 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基を示し、；

R_3 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基を示す。]

特許請求の範囲及び明細書中で使用される各基は、特許請求の範囲及び明細書全体を通して下記の意味を有するものとする。なお、原子も基の概念に含まれる。

[0017] 『ハロゲン原子』とはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を示す。

[0018] 『アルキル』とは炭素原子数1～6個の直鎖又は分枝のアルキルを示す。具体例としてメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル等が挙げられる。

[0019] 『アルコキシ』とは炭素原子数1～6個の直鎖又は分枝のアルコキシを示す。具体例としてメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキシルオキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、イソペントキシ等が挙げられる。

[0020] 『アルキレン』とは炭素原子数1～8個の直鎖又は分枝のアルキレンを示し、好ましくは炭素原子数1～6個の直鎖又は分枝のアルキレンを示し、より好ましくは炭素原子数1～3の直鎖又は分枝のアルキレンを示す。具体例としてメチレン、エチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、エチルエチレン、ジメチルエチレン、プロピルエチレン、イソプロピルエチレン、メチルプロピレン等が挙げられる。

[0021] 『アルケニレン』とは炭素原子数2～8個の直鎖又は分枝のアルケニレンを示し、好ましくは炭素原子数2～6個の直鎖又は分枝のアルケニレンを示し、より好ましくは炭素原子数2～4の直鎖又は分枝のアルケニレンを示す。具体例としてビニレン、プロ

ペニレン、ヘキセニレン、ジメチルプロペニレン等が挙げられる。

- [0022] 『シクロアルキレン』とは炭素原子数3～9個のシクロアルキレンを示し、好ましくは炭素原子数3～7個のシクロアルキレンを示し、より好ましくは炭素原子数3～5個のシクロアルキレンを示す。具体例としてシクロプロピレン、シクロブチレン(1, 2-シクロブチレン、1, 3-シクロブチレン等)、シクロペンチレン(1, 2-シクロペンチレン、1, 3-シクロペンチレン等)、シクロヘキシレン(1, 3-シクロヘキシレン、1, 4-シクロヘキシレン等)等が挙げられる。
- [0023] 『シクロアルケニレン』とは炭素原子数3～9個のシクロアルケニレンを示し、好ましくは炭素原子数3～7個のシクロアルケニレンを示し、より好ましくは炭素原子数3～5個のシクロアルケニレンを示す。具体例としてシクロプロペニレン、シクロブテニレン、シクロペンテニレン(1, 3-シクロペンター1-エニレン等)、シクロヘキセニレン(1, 3-シクロヘキサー1-エニレン等)等が挙げられる。
- [0024] 本化合物に幾何異性体又は光学異性体が存在する場合は、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。
- [0025] また、本化合物は水和物又は溶媒和物の形態をとっていてもよい。さらに、本化合物に互変異性体又は多形体が存在する場合には、それらも本発明の範囲に含まれる。
- [0026] (a) 本化合物における好ましい例として、一般式(I)で表される化合物において、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。
- [0027] (a1) Lは単結合、アルキレン基又はシクロアルケニレン基を示し、;及び/又は
(a2) R_{1a} と R_{1b} は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基又はアミノカルボニル基を示し、;及び/又は
(a3) R_2 は水素原子又はハロゲン原子を示し、;及び/又は
(a4) R_3 は水素原子又はハロゲン原子を示す。
- [0028] すなわち、一般式(I)で表される化合物において、上記(a1)、(a2)、(a3)及び(a4)から選択される1又は2以上の組合せからなる化合物又はその塩。
- [0029] (b) 本化合物におけるより好ましい例として、一般式(I)で表される化合物において、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。

- [0030] (b1)Lは単結合、プロピレン基又はシクロペンテニレン基を示し、;及び/又は
 (b2) R_{1a} は水素原子、塩素原子又はアミノカルボニル基を示し、;及び/又は
 (b3) R_{1b} は水素原子を示し、;及び/又は
 (b4) R_2 は塩素原子を示し、;及び/又は
 (b5) R_3 は水素原子、フッ素原子又は塩素原子を示す。

[0031] すなわち、一般式(I)で表される化合物において、上記(b1)、(b2)、(b3)、(b4)及び(b5)から選択される1又は2以上の組合せからなる化合物又はその塩。

[0032] (c)本化合物におけるさらに好ましい例として、一般式(I)で表される化合物において、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。

- [0033] (c1)Xは4-クロロフェニル基、4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジル-1-イル基、4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジル-1-イル基、4-フェニルピペリジン-1-イル基、4-フェニルピペラジン-1-イル基、4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル基、1, 2, 3, 4, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ[f]イソキノリン-2-イル基又は2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3, 4-b]インドール-2-イル基を示し、;及び/又は
 (c2)Lは単結合、プロピレン基又は1, 3-シクロペンタ-1-エニレン基を示し、;及び/又は
 (c3) R_{1a} は水素原子、塩素原子又はアミノカルボニル基を示し、;及び/又は
 (c4) R_{1b} は水素原子を示す。

[0034] すなわち、一般式(I)で表される化合物において、上記(c1)、(c2)、(c3)及び(c4)から選択される1又は2以上の組合せからなる化合物又はその塩。

- [0035] 本化合物における最も好ましい例としては、
 下記式(II)で示される8-クロロ-2-[3-{4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル}プロピル]キナゾリン-4(3H)-オン(以下、「化合物A」ともいう)、
 下記式(III)で示される2-[3-{4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル}プロピル]キナゾリン-4(3H)-オン(以下、「化合物B」ともいう)、
 下記式(IV)で示される5-クロロ-2-{3-(4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ

ピリジン-1-イル)プロピル}キナゾリン-4(3H)-オン(以下、「化合物C」ともいう)、

下記式(V)で示される2-(4-クロロフェニル)キノキサリン-5-カルボキサミド、

下記式(VI)で示される2-{3-(4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)プロピル}キナゾリン-4(3H)-オン、

下記式(VII)で示される2-{3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)プロピル}キナゾリン-4(3H)-オン、

下記式(VIII)で示される2-{3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル}キナゾリン-4(3H)-オン、

下記式(IX)で示される2-{3-(1, 2, 3, 4, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ[f]イソキノリン-2-イル)プロピル}キナゾリン-4(3H)-オン、

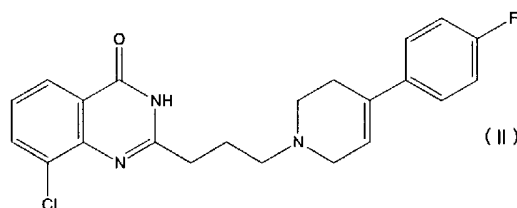
下記式(X)で示される2-{3-(2, 3, 4, 9-テトラヒドロ1H-ピリド[3, 4-b]インドール-2-イル)プロピル}キナゾリン-4(3H)-オン(以下、「化合物D」ともいう)、

下記式(XI)で示される3-(4-クロロフェニル)キノキサリン-5-カルボキサミド(以下、「化合物E」ともいう)、又は、

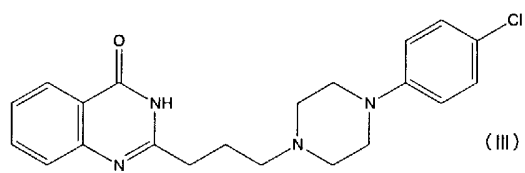
下記式(XII)で示される8-クロロ-2-{3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)シクロペンタ-1-エニル}キナゾリン-4(3H)-オン(以下、「化合物F」ともいう)、並びに、それらの塩、

が挙げられる。

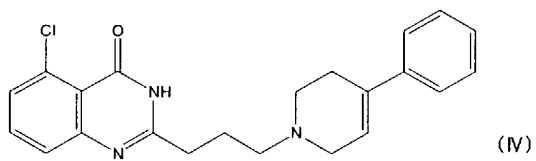
[化7]



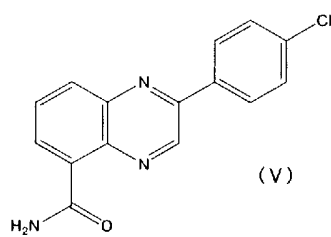
[0036] [化8]



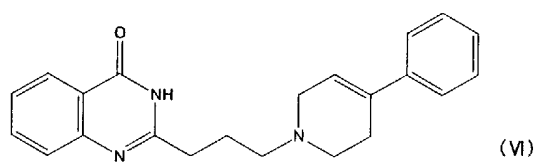
[0037] [化9]



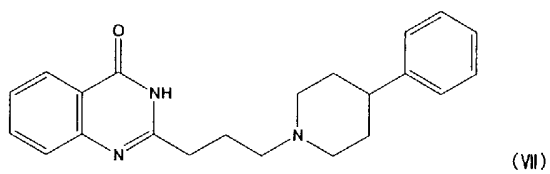
[0038] [化10]



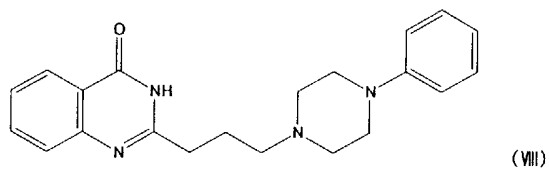
[0039] [化11]



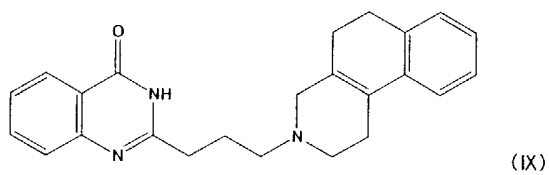
[0040] [化12]



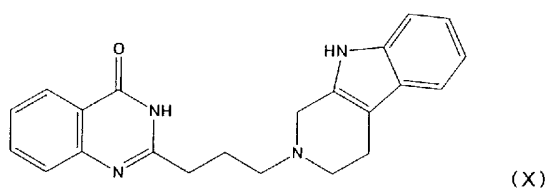
[0041] [化13]



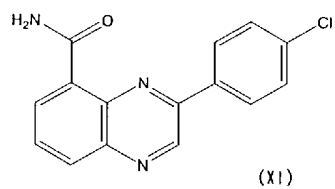
[0042] [化14]



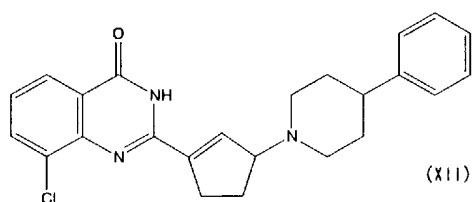
[0043] [化15]



[0044] [化16]

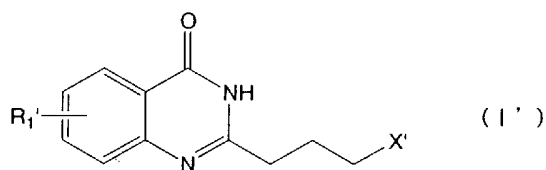


[0045] [化17]

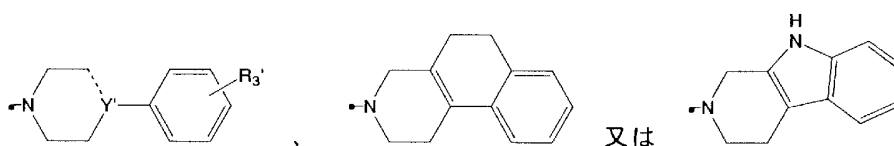


[0046] また、本発明の他の態様として、下記一般式(I')で表される化合物又はその塩の少なくとも1つを有効成分として含有する後眼部疾患の予防又は治療剤がある。

[化18]



[0047] [式中、X'は
[化19]



を示し、;

[0048] Y'は炭素原子又は窒素原子を示し、;

破線は単結合又は二重結合を示し、;

R₁'は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基又はアミノカルボニル基を示し、;

R₃'は水素原子又はハロゲン原子を示す。]

(a')一般式(I')で表される化合物における好ましい例として、一般式(I')で表される化合物において、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。

[0049] (a1')R₁'は水素原子又は塩素原子を示し、;及び/又は

(a2')R₃'は水素原子、フッ素原子又は塩素原子を示す。

[0050] すなわち、一般式(I')で表される化合物において、上記(a1')及び(a2')から選択される1又は2以上の組合せからなる化合物又はその塩。

[0051] (b')一般式(I')で表される化合物におけるより好ましい例として、一般式(I')で表される化合物において、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。

[0052] (b1')X'は4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル基、4-(4-フロロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル基、4-フェニルピペラジン-1-イル基、4-フェニルピペラジン-1-イル基、4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル基、1, 2, 3, 4, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ[f]イソキノリン-2-

イル基又は2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3, 4-b]インドール-2-イル基を示し、;及び/又は

(b2')R₁'は水素原子又は塩素原子を示す。

[0053] すなわち、一般式(I')で表される化合物において、上記(b1')及び(b2')から選択される1又は2以上の組合せからなる化合物又はその塩。

[0054] 本化合物は、有機合成化学の分野における通常の方法に従って製造でき、WO02/48117、WO03/007959、WO03/055865又はWO03/063874に記載された方法に基づいても製造することができる。

[0055] 本化合物における『塩』とは、医薬として許容される塩であれば特に制限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、グルコヘプト酸、グルクロン酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、乳酸、馬尿酸、1, 2-エタンジスルホン酸、イセチオン酸、ラクチオン酸、オレイン酸、パモ酸、ポリガラクトロン酸、ステアリン酸、タンニン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、硫酸ラウリルエステル、硫酸メチル、ナフタレンスルホン酸、スルホサリチル酸等の有機酸との塩等が挙げられる。

[0056] 本発明において後眼部疾患とは、硝子体、網膜、脈絡膜、強膜又は視神経における疾患をいい、例えば、加齢黄斑変性(初期加齢黄斑変性におけるドルーゼン形成、萎縮型加齢黄斑変性、滲出型加齢黄斑変性)、糖尿病網膜症(単純糖尿病網膜症、増殖前糖尿病網膜症、増殖糖尿病網膜症)、糖尿病黄斑浮腫、網膜色素変性症、増殖性硝子体網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、ぶどう膜炎、レーベル病、未熟児網膜症、網膜剥離、網膜色素上皮剥離、中心性漿液性脈絡網膜症、中心性滲出性脈絡網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、多発性脈絡膜炎、新生血管黄斑症、網膜動脈瘤、これらの疾患に起因する視神経障害、緑内障に起因する視神経障害、緑内障性視野狭窄、虚血性視神経障害などといった眼疾患が挙げられる。好ましくは、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、緑内障性視野狭窄といった眼疾患が挙げられる。なお、脈絡膜、網膜といった後眼部組織において、血管新生を阻害すること、血管透過性亢進を抑制することが、上述の疾患に有用であ

ることは公知文献(日眼会誌, 103, 923-947(1999)、新図説臨床眼科講座第5巻「網膜硝子体疾患」, P.184-189及び232-237(2000))より明らかである。

[0057] 本化合物は、必要に応じて、医薬として許容される添加剤を加え、単独製剤又は配合製剤として汎用されている技術を用いて製剤化することができる。

[0058] 本化合物は、前述の眼疾患の予防又は治療に使用する場合、患者に対して経口的又は非経口的に投与することができ、投与形態としては、経口投与、眼への局所投与(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、製薬学的に許容され得る添加剤と共に、投与に適した剤型に製剤化される。経口投与に適した剤型としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等が挙げられ、非経口投与に適した剤型としては、例えば、注射剤、点眼剤、眼軟膏、貼布剤、ゲル剤、挿入剤等が挙げられる。これらは当該分野で汎用されている通常の技術を用いて調製することができる。また、本化合物はこれらの製剤の他に眼内インプラント用製剤やマイクロスフェア等のDDS(ドラッグデリバリーシステム)化された製剤にすることもできる。

[0059] 例えば、錠剤は、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適宜選択して用い、調製することができる。

[0060] 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から必要に応じて選択して用い、調製することができる。

- [0061] 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等から必要に応じて選択して用い、調製することができ、pHは眼科製剤に許容される範囲内にあればよいが、通常4～8の範囲内が好ましい。また、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用い、調製することができる。
- [0062] 挿入剤は、生体分解性ポリマー、例えば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本化合物とともに粉碎混合し、この粉末を圧縮成型することにより、調製することができ、必要に応じて、賦形剤、結合剤、安定化剤、pH調整剤を用いることができる。眼内インプラント用製剤は、生体分解性ポリマー、例えばポリ乳酸、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用い、調製することができる。
- [0063] 本化合物の投与量は、剤型、投与すべき患者の症状の軽重、年齢、体重、医師の判断等に応じて適宜変えることができるが、経口投与の場合、一般には、成人に対し1日あたり0.01～5000mg、好ましくは0.1～2500mg、より好ましくは0.5～1000mgを1回又は数回に分けて投与することができ、注射剤の場合、一般には、成人に対し0.0001～2000mgを1回又は数回に分けて投与することができる。また、点眼剤又は挿入剤の場合には、0.000001～10% (w/v)、好ましくは0.00001～1% (w/v)、より好ましくは0.0001～0.1% (w/v)の有効成分濃度のものを1日1回又は数回投与することができる。さらに、貼布剤の場合は、成人に対し0.0001～2000mgを含有する貼布剤を貼布することができ、眼内インプラント用製剤の場合は、成人に対し0.0001～2000mg含有する眼内インプラント用製剤を眼内にインプラントすることができる。

発明の効果

- [0064] 後述の試験を実施したところ、本化合物である化合物Aの塩酸塩（以下、「化合物A'」ともいう）及び化合物Bは脈絡膜血管新生、光受容体細胞死及び視神経細胞死

を抑制することが示された。さらに、化合物C、化合物D及び化合物Eは脈絡膜血管新生を抑制し、化合物Fは光受容体細胞死を抑制した。すなわち、本化合物は、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、網膜色素変性症、増殖性硝子体網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、ぶどう膜炎、レーベル病、未熟児網膜症、網膜剥離、網膜色素上皮剥離、中心性漿液性脈絡網膜症、中心性滲出性脈絡網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、多発性脈絡膜炎、新生血管黄斑症、網膜動脈瘤、これらの疾患に起因する視神経障害、緑内障に起因する視神経障害、緑内障性視野狭窄又は虚血性視神経障害などの眼疾患の予防又は治療剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0065] 以下に、薬理試験及び製剤例を示すが、これらの例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。

[0066] 試験1. クリプトンレーザー誘発ラット脈絡膜血管新生モデルを用いた薬理試験

脈絡膜における血管新生阻害効果を検討する薬理試験モデルとして、レーザー誘発脈絡膜血管新生モデルが汎用されている(日本眼科紀要 1994; 45: 853-856)。そこで、レーザー誘発ラット脈絡膜血管新生モデルを用いて、化合物A'、化合物B、化合物C、化合物D及び化合物Eの有用性を評価した。

[0067] (クリプトンレーザー誘発ラット脈絡膜血管新生モデルの作製方法)

ラットに5% (W/V) 塩酸ケタミン注射液及び2% 塩酸キシラジン注射液の混合液(7:1) 1mL/kgを筋肉内投与して全身麻酔し、0.5% (W/V) トロピカミド-0.5% 塩酸フェニレフリン点眼液を点眼して散瞳させた後、クリプトンレーザー光凝固装置により光凝固を行った。光凝固は、眼底後局部において、太い網膜血管を避け、焦点を網膜深層に合わせて1眼につき8ヶ所散在状に実施した(凝固条件: スポットサイズ100 μ m、出力100mW、凝固時間0.1秒)。光凝固後、眼底撮影を行い、レーザー照射部位を確認した。

[0068] (投与方法)

化合物A' 投与群:

1% (W/V) メチルセルロース液(メチルセルロースを精製水に溶解させて調製)に懸濁した化合物A'を3、10又は30mg/kgの用量で、光凝固手術日より手術日を

含めて7日間1日1回反復経口投与した。

[0069] 化合物B投与群:

1% (W/V) メチルセルロース液に懸濁した化合物Bを3、10又は30mg/kgの用量で、光凝固手術日より手術日を含めて7日間1日1回反復経口投与した。

[0070] 化合物C投与群:

1% (W/V) メチルセルロース液に懸濁した化合物Cを30mg/kgの用量で、光凝固手術日より手術日を含めて7日間1日1回反復経口投与した。

[0071] 化合物D投与群:

1% (W/V) メチルセルロース液に懸濁した化合物Dを30mg/kgの用量で、光凝固手術日より手術日を含めて7日間1日1回反復経口投与した。

[0072] 化合物E投与群:

1% (W/V) メチルセルロース液に懸濁した化合物Eを30mg/kgの用量で、光凝固手術日より手術日を含めて7日間1日1回反復経口投与した。

[0073] 基剤投与群:

1% (W/V) メチルセルロース液を、光凝固手術日より手術日を含めて7日間1日1回反復経口投与した。

[0074] (評価方法)

光凝固後7日目、ラットに5% (W/V) 塩酸ケタミン注射液及び2%塩酸キシラジン注射液の混合液(7:1) 1mL/kgを筋肉内投与して全身麻酔し、0.5% (W/V) トロピカミドー0.5%塩酸フェニレフリン点眼液を点眼して散瞳させた後、10%フルオレセイン溶液0.1mLを尾静脈から注入して、蛍光眼底造影を行った。蛍光眼底造影で、蛍光露出が認められなかったスポットを陰性(血管新生なし)、蛍光露出が認められたスポットを陽性(血管新生あり)と判断した。また、若干の蛍光露出が認められる光凝固部位は、それが2箇所存在した時に陽性(血管新生あり)と判定した。その後、式1に従い、レーザー照射8ヶ所のスポットに対する陽性スポット数から脈絡膜血管新生発生率(%)を算出し、式2に従い、評価薬物の抑制率(%)を算出した。なお、各群の例数は、3-4匹(6-8眼)である。

[0075] [式1]

脈絡膜血管新生発生率(%) = (陽性スポット数 / 全光凝固部位数) × 100

[式2]

抑制率(%) = $(A_0 - A_x) / A_0 \times 100$

A_0 : 基剤投与群の脈絡膜血管新生発生率(%)

A_x : 薬物投与群の脈絡膜血管新生発生率(%)

[表1]

表1 本化合物の反復投与による脈絡膜血管新生抑制率

群		抑制率 (%)
化合物 A'	3 m g / k g	1 4 . 3
	1 0 m g / k g	1 9 . 3
	3 0 m g / k g	3 5 . 9
化合物 B	3 m g / k g	3 2 . 7
	1 0 m g / k g	3 8 . 5
	3 0 m g / k g	4 0 . 4
化合物 C	3 0 m g / k g	5 . 2
化合物 D	3 0 m g / k g	1 0 . 3
化合物 E	3 0 m g / k g	1 6 . 5

[0076] (結果)

表1から明らかなように、化合物A'、化合物B、化合物C、化合物D及び化合物Eが、レーザー誘発ラット脈絡膜血管新生モデルにおいて、脈絡膜血管新生を阻害することが示された。

[0077] (考察)

以上の結果から、化合物A'、化合物B、化合物C、化合物D及び化合物Eに代表される本化合物が、脈絡膜において優れた血管新生阻害作用を有し、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症など血管新生が関与する後眼部疾患に対して顕著な予防又は改善効果を有することが示された。

[0078] 試験2. マウス光障害モデルを用いた薬理試験

マウス光障害モデルを用いて、化合物A'、化合物B及び化合物Fの薬理効果を評価した。なお、マウス光障害モデルは光照射により、網膜光受容細胞の細胞死を誘発させたモデル動物であり、主に網膜変性(例えば、加齢黄斑変性)のモデル動物として汎用されている(Invest. Ophthalmol. Vis.Sci., 2005; 46: 979-987)。

[0079] (マウス光障害モデルの作製方法及び評価方法)

8週齢のBALB/c雄性マウスを、暗室にて暗順応を24時間施した後、白色蛍光灯で5000lux、2時間光照射を実施して、光障害を誘発した。その後、暗室にて暗順応を22時間施し、electroretinogram (ERG)を測定した。得られた波形からa波及びb波の振幅(μ V)を算出した。なお、正常対照群は、光照射を行わず、暗室にて暗順応を22時間施したあと、ERGを測定した。[式3]に従い、a波及びb波のそれぞれについて、振幅減弱抑制率(%)を算出した。なお、各群の例数は、4匹(8眼)である。

[0080] [式3]

$$\text{振幅減弱抑制率(\%)} = (V_x - V_0) / (V_n - V_0) \times 100$$

V_0 : 基剤投与群の振幅(μ V)

V_n : 正常対照群の振幅(μ V)

V_x : 薬物投与群の振幅(μ V)

(投与方法)

1) 光照射前及び光照射後の2回投与時

化合物B投与群:

1%(W/V)メチルセルロース水溶液に懸濁した化合物B溶液を50mg/kgの用量で、光照射直前及び光照射開始後4時間の2回、経口投与した。

[0081] 正常対照群及び基剤投与群:

1%(W/V)メチルセルロース水溶液を、光照射直前及び光照射開始後4時間の2回、経口投与した。

[0082] 2) 光照射前の単回投与時

化合物A'投与群:

1%(W/V)メチルセルロース水溶液に懸濁した化合物A'溶液を60mg/kgの用

量で、光照射直前に1回、経口投与した。

[0083] 化合物B投与群：

1% (W/V) メチルセルロース水溶液に懸濁した化合物B溶液を60mg/kgの用量で光照射直前に1回、経口投与した。

[0084] 化合物F投与群：

1% (W/V) メチルセルロース水溶液に懸濁した化合物F溶液を60mg/kgの用量で、光照射直前に1回、経口投与した。

[0085] 正常対照群及び基剤投与群：

1% (W/V) メチルセルロース水溶液を、光照射直前に1回、経口投与した。

[表2]

表2 本化合物の光照射前後2回投与による振幅減弱抑制率 (%)

群	振幅減弱抑制率 (%)	
	a 波	b 波
化合物 B (50 mg / kg)	27.8	41.9

[表3]

表3 本化合物の光照射前単回投与による振幅減弱抑制率 (%)

群	振幅減弱抑制率 (%)	
	a 波	b 波
化合物 A' (60 mg / kg)	67.5	63.2
化合物 B (60 mg / kg)	27.3	33.0
化合物 F (60 mg / kg)	31.7	25.3

[0086] (結果)

表2及び表3から明らかなように、化合物A'、化合物B及び化合物Fは、光照射によるERGのa波及びb波の減弱に対して、顕著な抑制作用を示した。

[0087] (考察)

以上の結果から、化合物A'、化合物B及び化合物Fに代表される本化合物が、光

受容体細胞死を抑制することにより、網膜変性に対して予防又は改善効果を有することが示された。

[0088] 試験3. NMDA誘発ラット網膜障害モデルを用いた試験

N-メチル-D-アスパラギン酸(以下、「NMDA」ともいう)誘発ラット網膜障害モデル(Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2003; 44: 385-392)を用いて、化合物A'及び化合物Bの有用性を評価した。なお、NMDA誘発ラット網膜障害モデルは、NMDAを硝子体内に投与することによりNMDA型のグルタミン酸受容体を活性化させ、神経細胞内のカルシウム濃度を上昇させることにより、主に網膜神経節細胞及び網膜内網状層の細胞死を誘発させたモデル動物であり、主に緑内障に起因する視神経障害のモデル動物として汎用されている。

[0089] (薬物投与方法及びNMDA誘発ラット網膜障害モデルの作製方法)

化合物A'を0.5%(W/V)メチルセルロース液に1mg/mLになるように懸濁し、10mg/kgの用量で化合物A'懸濁液をNMDA硝子体内投与の30分前に1回経口投与した。化合物Bも同様に経口投与した。すなわち、化合物Bを0.5%(W/V)メチルセルロース液に1mg/mLになるように懸濁し、10mg/kgの用量で化合物B懸濁液をNMDA硝子体内投与の30分前に1回経口投与した。なお、基剤投与群には0.5%(W/V)メチルセルロース液を同様に投与した。次に、ラットに100%(V/V)酸素 0.5L/分と100%(V/V)亜酸化窒素 1.5L/分の混合気体で気化させた3%(V/V)ハロセンを吸入させ全身導入麻酔し、1%(V/V)ハロセンで維持麻酔した。2mmol/LとなるようにPBS(リン酸緩衝液)に溶解したNMDA溶液を5 μ L(NMDAとして10nmol)硝子体内に投与した。

[0090] (評価方法)

NMDA誘発ラット網膜障害モデルにおいて、視神経軸索の主構成成分であり軸索の形態維持に重要な、ニューロフィラメント軽鎖(以下、「NFL」ともいう)の網膜組織中での発現量を指標に、薬物処置の有効性を検討した。NMDAの硝子体内投与1日後に、ラットに100mg/kgペントバルビタールナトリウム注射液を腹腔内投与して全身麻酔を行った。眼球を摘出後、網膜を単離し、群毎に1つのサンプルとして2又は3匹分の網膜をプールした。単離した網膜をホモジナイズし、RNeasy Mini

Kit(QIAGEN)を用いてtotalRNAを抽出し、ExScriptTM RT reagent Kit(TAKARA)を用いてcDNAを合成した。合成したcDNAをSYBR Premix Ex Taq(TAKARA)中にグリセルアルデヒド3-リン酸デヒドロゲナーゼ(以下、「GAPDH」ともいう)、NFLのプライマーとともに加え、定量的PCR装置でPCR反応を実施し、NFL及びGAPDHの発現量を測定した。得られた結果から、[式4]に従いNFLの発現量をハウスキーピング遺伝子であるGAPDHの発現量で補正する事により、相対的NFLの発現量を算出した。その後、[式5]に従い、PBS硝子体内投与を行った群を100%、基剤(0.5%(W/V)メチルセルロース液)投与群を0%とした場合の各薬剤のNMDAによるNFL減少に対するNFL回復率(%)を算出した。

[0091] なお、本発明に用いたNFL又はGAPDHのプライマー配列を表4に示す。

[表4]

表4 NFL又はGAPDHのプライマー配列

名称	塩基配列
NFLプライマー-1	TACAGTGGCTTGCA GAGCAG
NFLプライマー-2	TCGTAGCCTCAATGGTCTCC
GAPDHプライマー-1	ACAGGGTGGTGGACCTCA
GAPDHプライマー-2	AGGGCCTCTCTCTTGCTCTC

[0092] [式4]

相対的NFL発現量=(NFL発現量/GAPDH発現量)

[式5]

NFL回復率(%)=($E_x - E_0$)/($E_p - E_0$)×100

E_p :PBS硝子体内投与を行った群の相対的NFL発現量

E_0 :NMDA硝子体内投与に基剤経口投与を行った群の相対的NFL発現量

E_x :NMDA硝子体内投与に薬物経口投与を行った群の相対的NFL発現量
(結果)

化合物A'及び化合物Bの評価結果を表5に示す。なお、各群の値は2又は3匹のプール済みサンプルの代表値である。表5から明らかなように、化合物A'及び化合物Bが、NMDA誘発ラット網膜障害モデルにおいて生じるNFL減少を回復させる事

が示された。

[表5]

表 5 本化合物の硝子体内投与によるNFL回復率(%)

化合物	NFL回復率(%)
化合物A' (10mg/kg)	23.1
化合物B (10mg/kg)	37.5

[0093] (考察)

以上の結果から、化合物A'及び化合物Bに代表される本化合物が、網膜神経変性が生じる緑内障などに起因する視神経障害、虚血性視神経障害などの後眼部神経障害が関連する疾患に対して顕著な予防又は改善効果を有することが示された。

[0094] [製剤例]

製剤例を挙げて本発明の薬剤をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの製剤例にのみ限定されるものではない。

[0095] 処方例1 点眼剤

100ml中

化合物A	10mg
塩化ナトリウム	900mg
ポリソルベート80	適量
リン酸水素二ナトリウム	適量
リン酸二水素ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

[0096] 滅菌精製水に化合物A及びそれ以外の上記成分を加え、これらを十分に混合して点眼液を調製する。化合物Aの添加量を変えることにより、濃度が0.05%(w/v)、0.1%(w/v)、0.5%(w/v)又は1%(w/v)の点眼剤を調製できる。

[0097] 処方例2 眼軟膏

100g中

化合物B	0.3g
------	------

流動パラフィン	10.0g
---------	-------

白色ワセリン	適量
--------	----

[0098] 均一に溶解した白色ワセリン及び流動パラフィンに、化合物Bを加え、これらを十分に混合して後に徐々に冷却することで眼軟膏を調製する。化合物Bの添加量を変えることにより、濃度が0.05% (w/w)、0.1% (w/w)、0.5% (w/w) 又は1% (w/w) の眼軟膏を調製できる。

[0099] 処方例3 錠剤

100mg中

化合物C	1mg
------	-----

乳糖	66.4mg
----	--------

トウモロコシデンプン	20mg
------------	------

カルボキシメチルセルロースカルシウム	6mg
--------------------	-----

ヒドロキシプロピルセルロース	6mg
----------------	-----

ステアリン酸マグネシウム	0.6mg
--------------	-------

[0100] 化合物C、乳糖を混合機中で混合し、その混合物にカルボキシメチルセルロースカルシウム及びヒドロキシプロピルセルロースを加えて造粒し、得られた顆粒を乾燥後整粒し、その整粒顆粒にステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、打錠機で打錠する。また、化合物Cの添加量を変えることにより、100mg中の含有量が0.1mg、10mg又は50mgの錠剤を調製できる。

[0101] 処方例4 注射剤

10ml中

化合物D	10mg
------	------

塩化ナトリウム	90mg
---------	------

ポリソルベート80	適量
-----------	----

滅菌精製水	適量
-------	----

[0102] 化合物D及び塩化ナトリウムを滅菌精製水に加えて注射剤を調製する。化合物Dの添加量を変えることにより、10ml中の含有量が0.1mg、10mg又は50mgの注射剤を調製できる。

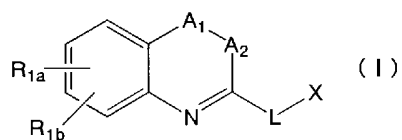
産業上の利用可能性

[0103] 本化合物である化合物A'及び化合物Bは脈絡膜血管新生、光受容体細胞死及び視神経細胞死を抑制することが示された。さらに、化合物C、化合物D及び化合物Eは脈絡膜血管新生を抑制し、化合物Fは光受容体細胞死を抑制した。すなわち、本化合物は、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、網膜色素変性症、増殖性硝子体網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、ぶどう膜炎、レーベル病、未熟児網膜症、網膜剥離、網膜色素上皮剥離、中心性漿液性脈絡網膜症、中心性滲出性脈絡網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、多発性脈絡膜炎、新生血管黄斑症、網膜動脈瘤、これらの疾患に起因する視神経障害、緑内障に起因する視神経障害、緑内障性視野狭窄又は虚血性視神経障害などの眼疾患の予防又は治療剤として有用である。

請求の範囲

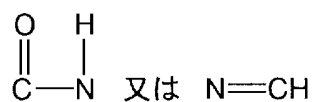
- [1] 下記一般式(I)で表される化合物又はその塩の少なくとも1つを有効成分として含有する後眼部疾患の予防又は治療剤。

[化1]



[式中、 $A_1 - A_2$ は

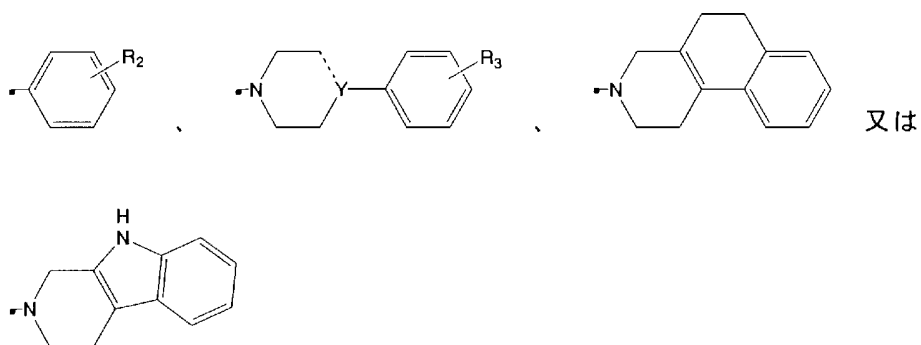
[化2]



を示し、;

Xは

[化3]



を示し、;

Yは炭素原子又は窒素原子を示し、;

破線は単結合又は二重結合を示し、;

Lは単結合、アルキレン基、アルケニレン基、シクロアルキレン基又はシクロアルケニレン基を示し、;

R_{1a} と R_{1b} は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基又はアミノカルボニル基を示し、;

R_2 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基を示し、;

R_3 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基を示す。]

[2] 一般式(I)において、

Lは単結合、アルキレン基又はシクロアルケニレン基を示し、;

R_{1a} と R_{1b} は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシ基又はアミノカルボニル基を示し、;

R_2 は水素原子又はハロゲン原子を示し、;

R_3 は水素原子又はハロゲン原子を示す、

請求項1記載の予防又は治療剤。

[3] 一般式(I)において、

Lは単結合、プロピレン基又はシクロペンテニレン基を示し、;

R_{1a} は水素原子、塩素原子又はアミノカルボニル基を示し、;

R_{1b} は水素原子を示し、;

R_2 は塩素原子を示し、;

R_3 は水素原子、フッ素原子又は塩素原子を示す、

請求項1記載の予防又は治療剤。

[4] 一般式(I)において、

Xは4-クロロフェニル基、4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジルー1-イル基、4-(4-フロオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジルー1-イル基、4-フェニルピペリジルー1-イル基、4-フェニルピペラジルー1-イル基、4-(4-クロロフェニル)ピペラジルー1-イル基、1, 2, 3, 4, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ[f]イソキノリン-2-イル基又は2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3, 4-b]インドール-2-イル基を示し、;

Lは単結合、プロピレン基又は1, 3-シクロペンター1-エニレン基を示し、;

R_{1a} は水素原子、塩素原子又はアミノカルボニル基を示し、;

R_{1b} は水素原子を示す、

請求項1記載の予防又は治療剤。

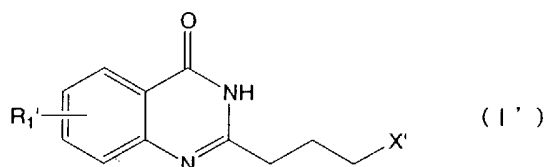
[5] 一般式(I)で表される化合物が、

- ・8-クロロ-2-[3-{4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル}プロピル]キナゾリン-4(3H)-オン、
- ・2-[3-{4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル}プロピル]キナゾリン-4(3H)-オン、
- ・5-クロロ-2-{3-(4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)プロピル}キナゾリン-4(3H)-オン、
- ・2-(4-クロロフェニル)キノキサリン-5-カルボキサミド、
- ・2-{3-(4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)プロピル}キナゾリン-4(3H)-オン、
- ・2-{3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)プロピル}キナゾリン-4(3H)-オン、
- ・2-{3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル}キナゾリン-4(3H)-オン、
- ・2-{3-(1, 2, 3, 4, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ[f]イソキノリン-2-イル)プロピル}キナゾリン-4(3H)-オン、
- ・2-{3-(2, 3, 4, 9-テトラヒドロ1H-ピリド[3, 4-b]インドール-2-イル)プロピル}キナゾリン-4(3H)-オン、
- ・3-(4-クロロフェニル)キノキサリン-5-カルボキサミド、又は、
- ・8-クロロ-2-{3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)シクロペンター-1-エニル}キナゾリン-4(3H)-オン、

である請求項1記載の予防又は治療剤。

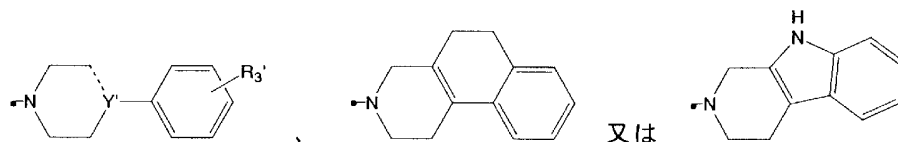
[6] 下記一般式(I')で表される化合物又はその塩の少なくとも1つを有効成分として含有する後眼部疾患の予防又は治療剤。

[化4]



[X'は

[化5]



を示し、;

Y'は炭素原子又は窒素原子を示し、;

破線は単結合又は二重結合を示し、;

R₁'は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基又はアミノカルボニル基を示し、;

R₃'は水素原子又はハロゲン原子を示す。]

[7] 一般式(I')において、

R₁'は水素原子又は塩素原子を示し、;

R₃'は水素原子、フッ素原子又は塩素原子を示す、

請求項6記載の予防又は治療剤。

[8] 一般式(I')において、

X'は4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジル-1-イル基、4-(4-フロオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジル-1-イル基、4-フェニルピペリジーン-1-イル基、4-フェニルピペラジーン-1-イル基、4-(4-クロロフェニル)ピペラジーン-1-イル基、1, 2, 3, 4, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ[f]イソキノリン-2-イル基又は2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3, 4-b]インドール-2-イル基を示し、;

R₁'は水素原子又は塩素原子を示す、

請求項6記載の予防又は治療剤。

[9] 後眼部疾患が硝子体、網膜、脈絡膜、強膜又は視神経における疾患である、請求項1~8のいずれか1記載の予防又は治療剤。

[10] 後眼部疾患が、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、網膜色素変性症

、増殖性硝子体網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、ぶどう膜炎、レーベル病、未熟児網膜症、網膜剥離、網膜色素上皮剥離、中心性漿液性脈絡網膜症、中心性滲出性脈絡網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、多発性脈絡膜炎、新生血管黄斑症、網膜動脈瘤、これらの疾患に起因する視神経障害、緑内障に起因する視神経障害、緑内障性視野狭窄又は虚血性視神経障害である、請求項1～8のいずれか1記載の予防又は治療剤。

- [11] 後眼部疾患が加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫又は緑内障性視野狭窄である、請求項1～8のいずれか1記載の予防又は治療剤。
- [12] 投与形態が点眼投与、硝子体内投与、結膜下投与、結膜嚢内投与、テノン嚢下投与、静脈内投与、経皮投与又は経口投与である請求項1～8のいずれか1記載の予防又は治療剤。
- [13] 剤型が、点眼剤、眼軟膏、挿入剤、貼布剤、ゲル剤、注射剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤又はカプセル剤である請求項1～8のいずれか1記載の予防又は治療剤。
- [14] 患者に、請求項1～8のいずれか1記載の予防又は治療剤を薬理上有効な量投与することを含む後眼部疾患の予防又は治療方法。
- [15] 後眼部疾患が硝子体、網膜、脈絡膜、強膜又は視神経における疾患である、請求項14記載の予防又は治療方法。
- [16] 後眼部疾患が、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、網膜色素変性症、増殖性硝子体網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、ぶどう膜炎、レーベル病、未熟児網膜症、網膜剥離、網膜色素上皮剥離、中心性漿液性脈絡網膜症、中心性滲出性脈絡網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、多発性脈絡膜炎、新生血管黄斑症、網膜動脈瘤、これらの疾患に起因する視神経障害、緑内障に起因する視神経障害、緑内障性視野狭窄又は虚血性視神経障害である、請求項14記載の予防又は治療方法。
- [17] 後眼部疾患が加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫又は緑内障性視野狭窄である、請求項14記載の予防又は治療方法。
- [18] 投与が点眼、硝子体内に、結膜下に、結膜嚢内に、テノン嚢下に、静脈内に、経皮的に又は経口的に行われる、請求項14記載の予防又は治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/067405

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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)

C07D239/74, A61K9/06, A61K9/08, A61K9/16, A61K9/20, A61K9/48, A61K31/517, A61P27/02, A61P29/00, A61P31/00, C07D241/40, C07D401/04, C07D471/04

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	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

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

BIOSIS (STN), Cplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JDreamII), JMEDPlus (JDreamII), JST7580 (JDreamII),

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHENG, Y. et al, Platelet-derived growth factor receptor kinase inhibitor AG1295 and inhibition of experimental proliferative vitreoretinopathy, Japanese Journal of Ophthalmology, 2003, Vol.47, No.2, p.158-165, Abstract	1-13
X	WO 2006/079478 A1 (MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZURFORDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.), 03 August, 2006 (03.08.06), Claims; abstract; page 9, line 15 to page 10, line 13 & EP 1683523 A1	1-13

☒ 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
22 October, 2008 (22.10.08)Date of mailing of the international search report
04 November, 2008 (04.11.08)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/067405

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/48711 A1 (FIJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 20 June, 2002 (20.06.02), Abstract; page 16, lines 13 to 16 & JP 3899029 B & US 2004/0106157 A1 & EP 1343009 A1 & CN 1404577 A	1-13
X	WO 03/055865 A1 (FIJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 10 July, 2003 (10.07.03), Abstract; page 13, lines 14 to 18 & JP 2005-515216 A & US 2005/0043333 A1 & EP 1458688 A & CA 2471348 A	1-13
X	WO 03/063874 A1 (FIJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 07 August, 2003 (07.08.03), Abstract; page 17, lines 28 to 31 & JP 2005-516053 A & US 2005/0080096 A1 & EP 1469854 A & CA 2474434 A	1-13
A	WO 03/007959 A1 (FIJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 30 January, 2003 (30.01.03), Abstract & AUD OPS077402	1-13
A	WO 2005/082079 A2 (INOTEK PHARMACEUTICALS CORP.), 09 September, 2005 (09.09.05), Page 37, lines 19 to 22; page 45, lines 8 to 19 & JP 2007-525526 A & US 2005/0261288 A1 & EP 1722796 A & CA 2556738 A & NO 20064327 A & BRA PI0508052 & KR 10-2006-0130681 A & CN 101014343 A	1-13
A	WO 2005/009398 A2 (INOTEK PHARMACEUTICALS CORP.), 03 February, 2005 (03.02.05), Page 59, lines 14 to 16; page 76, line 1 to page 12, line 3 & JP 2007-501857 A & US 2004/0229895 A1 & US 2007/0249653 A1 & EP 1603567 A & CA 2517260 A & BRA PI0407757 & KR 10-2005-0118169 A & CN 1780624 A & PL 378331 A	1-13
A	WO 03/080581 A1 (FIJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 02 October, 2003 (02.10.03), Page 14, lines 3 to 7 & JP 2005-521698 A & US 2005/0171101 A1 & EP 1487800 A & CA 2480384 A	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/067405

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/77197 A2 (ICOS CORP.), 21 December, 2000 (21.12.00), Claims 25 to 31 & JP 2003-502038 A & US 2007/0298491 A & EP 1192249 A & AU 5307000 A & CA 2391361 A	1-13
A	PAQUET-DURAND, F. et al, Excessive activation of poly(ADP-ribose) polymerase contributes to inherited photoreceptor degeneration in the retinal degeneration 1 mouse, Journal of Neuroscience, 2007.09.19, Vol.27, No.38, p.10311-10319, Abstract	1-13
A	SZABO, E. et al, Evidence for poly(ADP-ribose) polymerase activation in the diabetic retina, FASEB Journal, 2001, Vol.15, No.5, p.A942 727.19	1-13
A	MIKI, K. et al, Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor 3-aminobenzamide rescues N-methyl-N-nitrosourea-induced photoreceptor cell apoptosis in Sprague-Dawley rats through preservation of nuclear factor- κ B activity, Experimental Eye Research, 2007.02, Vol.84, No.2, p.285-292, Abstract	1-13
A	JP 2002-284699 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 03 October, 2002 (03.10.02), Claims; Par. No. [0001] (Family: none)	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/067405

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D239/74(2006.01)i, A61K9/06(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i,
A61K9/16(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K9/48(2006.01)i,
A61K31/517(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P31/00(2006.01)i, C07D241/40(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i,
C07D471/04(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

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

Igaku·Yakugaku Yokoshu Zenbun Database

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/067405

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.: 14 - 18

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 14 to 18 pertain to "a method for treatment of a human body by therapy" and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Rule 39.1(iv), to search.

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

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, 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.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

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. C07D239/74, A61K9/06, A61K9/08, A61K9/16, A61K9/20, A61K9/48, A61K31/517, A61P27/02, A61P29/00, A61P31/00, C07D241/40, C07D401/04, C07D471/04

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 0 8 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 8 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 8 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）

BIOSIS (STN), C Aplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JDreamII), JMEDPlus (JDreamII), JST7580 (JDreamII), 医学・薬学予稿集全文データベース

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 請求の範囲の番号
X	ZHENG, Y. et al, Platelet-derived growth factor receptor kinase inhibitor AG1295 and inhibition of experimental proliferative vitreoretinopathy, Japanese Journal of Ophthalmology, 2003, Vol.47, No.2, p.158-165 Abstract	1 - 1 3

☒ 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

2 2 . 1 0 . 2 0 0 8

国際調査報告の発送日

0 4 . 1 1 . 2 0 0 8

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）

瀬下 浩一

4 P

9 2 8 4

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 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 請求の範囲の番号
X	WO 2006/079478 A1 (MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FORDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.) 2006.08.03, Claims, Abstract, 第 9 ページ第 15 - 第 10 ページ第 13 行 & EP 1683523 A1	1 - 13
X	WO 02/48711 A1 (FIJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2002.06.20, Abstract, 第 16 ページ第 13 - 16 行 & JP 3899029 B & US 2004/0106157 A1 & EP 1343009 A1 & CN 1404577 A	1 - 13
X	WO 03/055865 A1 (FIJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2003.07.10, Abstract, 第 13 ページ第 14 - 18 行 & JP 2005-515216 A & US 2005/0043333 A1 & EP 1458688 A & CA 2471348 A	1 - 13
X	WO 03/063874 A1 (FIJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2003.08.07, Abstract, 第 17 ページ第 28 - 31 行 & JP 2005-516053 A & US 2005/0080096 A1 & EP 1469854 A & CA 2474434 A	1 - 13
A	WO 03/007959 A1 (FIJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2003.01.30, Abstract & AUD OPS077402	1 - 13
A	WO 2005/082079 A2 (INOTEK PHARMACEUTICALS CORPORATION) 2005.09.09, 第 37 ページ第 19 - 22 行、第 45 ページ第 8 - 19 行 & JP 2007-525526 A & US 2005/0261288 A1 & EP 1722796 A & CA 2556738 A & NO 20064327 A & BRA PI0508052 & KR 10-2006-0130681 A & CN 101014343 A	1 - 13
A	WO 2005/009398 A2 (INOTEK PHARMACEUTICALS CORPORATION) 2005.02.03, 第 59 ページ第 14 - 16 行、第 76 ページ第 1 行 - 第 12 ページ 第 3 行 & JP 2007-501857 A & US 2004/0229895 A1 & US 2007/0249653 A1 & EP 1603567 A & CA 2517260 A & BRA PI0407757 & KR 10-2005-0118169 A & CN 1780624 A & PL 378331 A	1 - 13

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 請求の範囲の番号
A	WO 03/080581 A1 (FIJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2003.10.02, 第 1 4 ページ第 3 - 7 行 & JP 2005-521698 A & US 2005/0171101 A1 & EP 1487800 A & CA 2480384 A	1 - 1 3
A	WO 00/77197 A2 (ICOS CORPORATION) 2000.12.21, CLAIMS 25-31 & JP 2003-502038 A & US 2007/0298491 A & EP 1192249 A & AU 5307000 A & CA 2391361 A	1 - 1 3
A	PAQUET-DURAND,F. et al, Excessive activation of poly(ADP-ribose) polymerase contributes to inherited photoreceptor degeneration in the retinal degeneration 1 mouse, Journal of Neuroscience, 2007.09.19, Vol.27, No.38, p.10311-10319 Abstract	1 - 1 3
A	SZABO,E. et al, Evidence for poly(ADP-ribose) polymerase activation in the diabetic retina, FASEB Journal, 2001, Vol.15, No.5, p.A942 727.19	1 - 1 3
A	MIKI,K. et al, Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor 3-aminobenzamide rescues N-methyl-N-nitrosourea-induced photoreceptor cell apoptosis in Sprague-Dawley rats through preservation of nuclear factor-κB activity, Experimental Eye Research, 2007.02, Vol.84, No.2, p.285-292 Abstract	1 - 1 3
A	JP 2002-284699 A (住友製薬株式会社) 2002.10.03, 【請求の範囲】、【0001】 (ファミリーなし)	1 - 1 3





発明の属する分野の分類

C07D239/74(2006.01)i, A61K9/06(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i,
A61K9/20(2006.01)i, A61K9/48(2006.01)i, A61K31/517(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P31/00(2006.01)i, C07D241/40(2006.01)i,
C07D401/04(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i

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。

- 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の範囲について作成した。
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の範囲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の範囲のみにについて作成した。
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の範囲について作成した。

☐ 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。