(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 8 月 28 日(28.08.2014)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2014/129495 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/4418 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) *C07D 213/77* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2014/053898

(22) 国際出願日: 2014 年 2 月 19 日(19.02.2014)

(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 2013-031190 2013 年 2 月 20 日(20.02.2013) JP

(71) 出願人: 国立大学法人京都大学(KYOTO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町３６番地１ Kyoto (JP).

(72) 発明者: 垣塚 彰(KAKIZUKA, Akira); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町３６番地１ 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP). 池田 華子(IKEDA, Hanako); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町３６番地１ 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP). 吉村 長久(YOSHIMURA, Nagahisa); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町３６番地１ 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP). 村岡 勇貴(MURAOKA, Yuki); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町３６番地１ 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 鮫島 睦, 外(SAMEJIMA, Mutsumi et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町８番１号梅田阪急ビルオフィスタワー青山特許事務所 Osaka (JP).

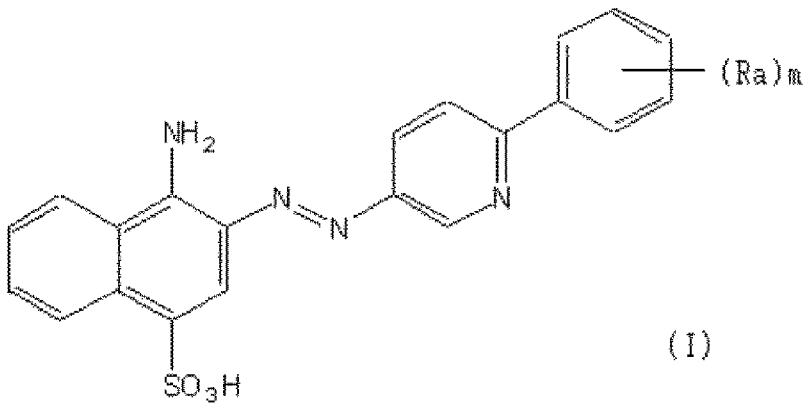
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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,

[続葉有]

(54) **Title**: MEDICINE FOR TREATING EYE DISEASE

(54) 発明の名称 : 眼疾患処置薬



(I)

(57) **Abstract**: Provided is a medicinal composition for removing drusen and/or inhibiting the formation thereof, and/or treating and/or preventing age-related macular degeneration, said composition comprising a compound of formula (I) [wherein: Ra(s) are independently selected from a group consisting of halo, hydroxy, alkyl, halo-substituted alkyl, aryl, halo- or alkyl-substituted aryl, alkoxy, hydroxy- or carboxy-substituted alkoxy, aryloxy, halo- or alkyl-substituted aryloxy, CHO, C(O)-alkyl, C(O)-aryl, C(O)-alky-carboxyl, C(O)-alkylene-carboxy ester and cyano; and m is an integer of 0 to 4].

(57) 要約: 式（Ｉ）〔式中、Ｒａはそれぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロ置換アルキル、アリール、ハロまたはアルキル置換アリール、アルコキシ、ヒドロキシまたはカルボキシ置換アルコキシ、アリールオキシ、ハロまたはアルキル置換アリールオキシ、ＣＨＯ、Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アリール、Ｃ（Ｏ）－アルキル－カルボキシル、Ｃ（Ｏ）－アルキレン－カルボキシエステルおよびシアノから成る群から選択され、ｍは０～４から選択される整数である〕の化合物を含む、ドルーゼンの除去および／または形成抑制用、および／または、加齢黄斑変性の処置および／または予防用の医薬組成物を提供する。

WO 2014/129495 A1

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)）

明　細　書

発明の名称 ： 眼疾患処置薬

技術分野

[0001] 本特許出願は、日本国特許出願第２０１３－３１１９０号について優先権を主張するものであり、ここに参照することによって、その全体が本明細書中へ組み込まれるものとする。

[0002] 本発明は、眼疾患の処置に有効な薬物、当該薬物を含む医薬組成物、当該薬物を使用することを含む眼疾患の処置用医薬の製造方法、眼疾患の処置用医薬の製造における当該薬物の使用および当該薬物または医薬組成物を投与することを含む眼疾患の処置方法を提供する。本発明により処置される眼疾患は、特に加齢黄斑変性、とりわけ滲出型加齢黄斑変性または萎縮型加齢黄斑変性を含む。

背景技術

[0003] 加齢黄斑変性は、中心が見えにくい、ゆがむなどの症状を伴う眼疾患であり、先進国では高齢者の失明原因の上位を占める。米国では、２０００年に８０歳以上の高齢者の約１５％が加齢黄斑変性に罹患している。日本国においても、高齢化、食文化の欧米化に伴い、加齢黄斑変性患者は近年増加しており、中途失明の第４番目の原因となっている。

[0004] 加齢黄斑変性では、主として脂質で構成される老廃物であるドルーゼンが網膜色素上皮下に蓄積される。その後、滲出型加齢黄斑変性では、脈絡膜下新生血管が形成され、網膜下出血・網膜浮腫などによる視力低下が起こる。現状では、有効な治療方法は、形成された新生血管に対する血管退縮治療（抗ＶＥＧＦ薬の硝子体内投与、光線力学療法）のみであるが、一度新生血管が形成されると、このような治療を行っても視力予後は不良である。良好な視力を保つためには、ドルーゼン形成期に進行抑制治療を行うことが重要であるが、現在のところ、そのような治療方法はない。

[0005] また、萎縮型加齢黄斑変性では、ドルーゼン蓄積の後、新生血管形成を伴

わずに、徐々に網脈絡膜が萎縮し、視力低下が起こる。萎縮型加齢黄斑変性に対しては、現在のところ有効な治療方法はない。滲出型加齢黄斑変性から萎縮性加齢黄斑変性に移行する事もある。

[0006] このように、ドルーゼンを除去するか、あるいはドルーゼンの形成を抑制することが、加齢黄斑変性の処置および／または予防に有効であると考えられる。しかしながら、現在、そのような効果をもつ治療薬は存在しない。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：国際公開第２０１２／０１４９９４号

特許文献2：国際公開第２０１２／０４３８９１号

非特許文献

[0008] 非特許文献1：Suppression of drusen formation by compstatin, a peptide inhibitor of complement C3 activation, on cynomolgus monkey with early-onset macular degeneration. Adv Exp Med Biol. 703, 127-35

非特許文献2：IOVS 2011, 52, 6004

発明の概要

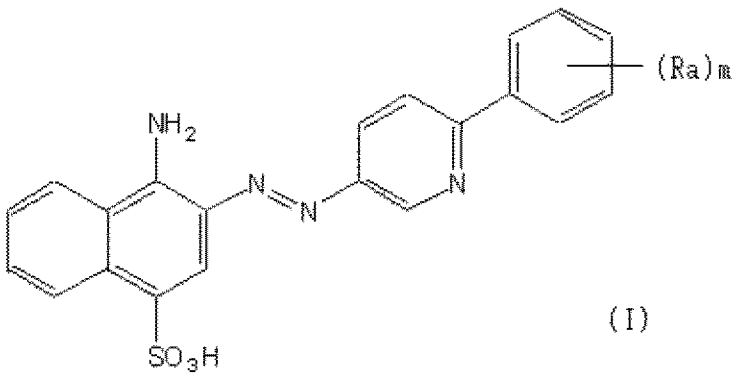
発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明の目的は、加齢黄斑変性の前駆病変であるドルーゼンを除去するか、あるいはドルーゼンの形成を抑制し得る医薬を提供することである。本発明の目的はまた、加齢黄斑変性、特に滲出型加齢黄斑変性または萎縮型加齢黄斑変性を処置および／または予防し得る医薬を提供することである。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明は、ドルーゼンの除去および／または形成抑制用、および／または、加齢黄斑変性の処置および／または予防用の、式（Ｉ）：

[化1]



(I)

〔式中、

Ｒａはそれぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロ置換アルキル、アリール、ハロまたはアルキル置換アリール、アルコキシ、ヒドロキシまたはカルボキシ置換アルコキシ、アリールオキシ、ハロまたはアルキル置換アリールオキシ、ＣＨＯ、Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アリール、Ｃ（Ｏ）－アルキル－カルボキシル、Ｃ（Ｏ）－アルキレン－カルボキシエステルおよびシアノから成る群から選択され、

ｍは０～４から選択される整数である〕

の化合物またはそのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物（以下、本発明の化合物と称する）を提供する。

[0011] さらなる態様において、本発明は、上記式（Ｉ）の化合物またはそのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、ドルーゼンの除去および／または形成抑制用、および／または、加齢黄斑変性の処置および／または予防用の医薬組成物を提供する。

[0012] さらなる態様において、本発明は、ドルーゼンの除去および／または形成抑制用、および／または、加齢黄斑変性の処置および／または予防用の医薬組成物を製造するための、上記式（Ｉ）の化合物またはそのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

[0013] さらなる態様において、本発明は、ドルーゼンの除去および／または形成

抑制、および／または、加齢黄斑変性の処置および／または予防の方法であって、それを必要とする対象に治療上有効量の上記式（Ｉ）の化合物またはそのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む方法を提供する。

[0014] さらなる態様において、加齢黄斑変性は、滲出型加齢黄斑変性または萎縮型加齢黄斑変性、特に萎縮型加齢黄斑変性である。

さらなる態様において、式（Ｉ）の化合物またはそのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、経口投与される。

発明の効果

[0015] 本発明の化合物は、加齢黄斑変性の前駆病変であるドルーゼンを除去するか、あるいはドルーゼンの形成を抑制することができる。従って、本発明によって、加齢黄斑変性の処置および／または予防のために、これまでにない新たな作用機序による薬物を提供することができる。特に、本発明の化合物は、有効な治療方法が確立されていない萎縮型加齢黄斑変性の処置に使用できる。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]実験１の概要を示す。

[図2]実験１の９カ月齢および１５カ月齢のマウスの眼底写真である。上段：対照マウス、下段：化合物３２投与マウス。

[図3]図２上段（対照マウス）の眼底写真において、ドルーゼンを矢印で示し、ドルーゼンの増加が認められる領域を曲線で囲んだものである。

[図4]図２下段（化合物３２投与マウス）の眼底写真において、ドルーゼンの消失が認められる領域を曲線で囲んだものである。

[図5]実験１の化合物３２投与群および対照群のドルーゼン数の経過を示すグラフである。６、９、１０、１１、１２、１３、１４および１５カ月齢で、化合物３２投与群は、各々、ｎ＝３０、２９、２９、２９、２６、２４、２４、２４眼、対照群は、各々、ｎ＝４８、４５、２２、２１、１８、１８、

１６、１６眼である。ｎｓは有意差がないことを示す。＊＊＊は有意差を示す（ｐ＝<0.001）。

[図6]実験１の化合物３２を投与したマウス個体１～４におけるドルーゼン数の推移を示す。

[図7]実験１の対照マウスおよび化合物３２を投与したマウスの、１５カ月齢での網膜電図におけるｂ波の大きさを示す。＊は有意差を示す（ｐ＝<0.05）。

[図8]実験２の概要を示す。

[図9]実験２の３．５、６および９カ月齢のマウスの眼底写真である。上段および中段：対照マウス、下段：化合物３２投与マウス。

[図10]図９中段（対照マウス）の３．５カ月齢および９カ月齢の眼底写真において、ドルーゼンを矢印で示し、ドルーゼンの増加が認められる領域を曲線で囲んだものである。

[図11]図９下段（化合物３２投与マウス）の３．５カ月齢および９カ月齢の眼底写真において、ドルーゼンの消失が認められる領域を曲線で囲んだものである。

[図12]実験２の化合物３２投与群および対照群のドルーゼン数の経過を示すグラフである。２、３．５、６および９カ月齢で、化合物３２投与群は、各々、ｎ＝３０、２２、１７、１７眼、対照群は、各々、ｎ＝４８、５２、４８、４８眼である。＊は有意差を示す（ｐ＝<0.05）。

[図13]実験２の対照マウスおよび化合物３２を投与したマウスの、９カ月齢での網膜電図におけるｂ波の大きさを示す。＊は有意差を示す（ｐ＝<0.05）。

[図14]実験２の対照マウスおよび化合物３２を投与したマウスの、９カ月齢での網膜電図におけるａ波の大きさを示す。＊＊＊は有意差を示す（ｐ＝<0.001）。

発明を実施するための形態

[0017] 定義

特に具体的な定めのない限り、本明細書で使用される用語は、有機化学、医学、薬学、分子生物学、微生物学等の分野における当業者に一般に理解されるとおりの意味を有する。以下にいくつかの本明細書で使用される用語についての定義を記載するが、これらの定義は、本明細書において、一般的な理解に優先する。

[0018] 「アルキル」は、１～１０個の炭素原子、好ましくは１～６個の炭素原子を有する、１価飽和脂肪族ヒドロカルビル基を意味する。「C_{x-y}アルキル」は、ｘ～ｙ個の炭素を有するアルキル基を意味する。アルキルは、例えば直鎖および分枝鎖ヒドロカルビル基、例えばメチル（CH_3-）、エチル（CH_3CH_2-）、ｎ－プロピル（$CH_3CH_2CH_2-$）、イソプロピル（$(CH_3)_2CH-$）、ｎ－ブチル（$CH_3CH_2CH_2CH_2-$）、イソブチル（$(CH_3)_2CHCH_2-$）、ｓｅｃ－ブチル（$(CH_3)(CH_3CH_2)CH-$）、ｔ－ブチル（$(CH_3)_3C-$）、ｎ－ペンチル（$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$）およびネオペンチル（$(CH_3)_3CCH_2-$）を意味するが、これらに限定されない。

[0019] 基の接頭語「置換」は、当該基の１個以上の水素原子が、同一または異なる指定する置換基によって置換されていることを意味する。

[0020] 「アルキレン」は、１～１０個の炭素原子、好ましくは１～６個の炭素原子を有する、２価飽和脂肪族ヒドロカルビル基を意味する。「C_{x-y}アルキレン」はｘ～ｙ個の炭素を有するアルキレンを意味する。アルキリデン基およびアルキレン基は、分枝鎖および直鎖ヒドロカルビル基を含む。

[0021] 「アルコキシ」は、－Ｏ－アルキル（ここで、アルキルは本明細書に定義されている）の基を意味する。アルコキシは、例えばメトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシおよびｎ－ペントキシを含む。

[0022] 「アリール」または「Ａｒ」は１個の環（例えばフェニル）または複数の縮合環（例えばナフチルまたはアントリル）を有する６～１４個の炭素原子の１価芳香族性炭素環式基を意味する。アリール基は典型的には、フェニル

およびナフチルを含む。

「アリールオキシ」は、－Ｏ－アリール（ここで、アリールは本明細書に定義されている）の基を意味し、例えばフェノキシおよびナフトキシを含む。

[0023] 「シアノ」または「カルボニトリル」は、－ＣＮの基を意味する。

「カルボキシル」または「カルボキシ」は－ＣＯＯＨまたはその塩を意味する。

「カルボキシルエステル」または「カルボキシエステル」は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル（ここで、アルキルは本明細書に定義されている）の基を意味する。

「ハロ」または「ハロゲン」はフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを意味する。

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は－ＯＨの基を意味する。

[0024] 特に定めのない限り、本明細書において明示的に定義されていない置換基の命名法は、官能基の末端部分を命名し、次いで結合点に向かって隣接する官能基を命名して行う。例えば、置換基「アリールアルキルオキシカルボニル」は、（アリール）－（アルキル）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－を意味する。

[0025] 上記定義は許容されない置換パターン（例えば５個のフルオロ基で置換されたメチル）を含むことを意図しないと理解される。かかる許容されない置換パターンは、当業者に周知である。

[0026] 「化合物」および「（複数の）化合物」は、本明細書において使用するとき、本明細書に記載の式（Ｉ）に含まれる化合物、および式（Ｉ）の具体的な化合物、ならびにそれらのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩または溶媒和物を意味する。該用語はさらに、化合物または化合物群の立体異性体および互変異性体を含む。

[0027] 化合物の「溶媒和物」または「（複数の）溶媒和物」は、化学量論または非化学量論量の溶媒と結合した上記定義の化合物を意味する。溶媒和物は、式（Ｉ）の化合物のオキシド、エステル、プロドラッグまたは薬学的に許容

される塩の溶媒和物を含む。溶媒は、揮発性であり、非毒性でありそして／または痕跡量でヒトへの投与に許容される。好適な溶媒和物は水を含む。

[0028] 「立体異性体」または「（複数の）立体異性体」は、１個以上の立体中心のキラリティーが異なる化合物を意味する。立体異性体はエナンチオマーおよびジアステレオマーを含む。

[0029] 「互変異性体」は、エノールケトおよびイミンエナミン互変異性体のようなプロトンの位置が異なる、化合物の別の形態または環－ＮＨ－基および環＝Ｎ－基の両方と結合した環原子を含むヘテロアリール基の互変異性型、例えばピラゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、トリアゾールおよびテトラゾールを意味する。

[0030] 「薬学的に許容される塩」は当該技術分野で周知の多様な有機および無機対イオンに由来する薬学的に許容される塩を意味し、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウムおよびテトラアルキルアンモニウムとの塩、ならびに有機もしくは無機酸との塩、例えば塩酸、臭化水素酸、酒石酸、メシル酸、酢酸、マレイン酸およびオキサル酸との塩を含む。化合物の薬学的に許容される塩は、式（Ｉ）の化合物のオキシド、エステルまたはプロドラッグの塩を含む、薬学的に許容される塩を意味する。

[0031] 本明細書において使用するとき、用語「薬学的に許容される塩」は、式（Ｉ）の化合物の非毒性酸またはアルカリ土類金属塩を含む。これらの塩は、式（Ｉ）の化合物の最終単離および精製中にインサイチュで、あるいは塩基もしくは酸官能基と好適な有機もしくは無機酸もしくは塩基を別に、それぞれ反応させて製造することができる。代表的な塩は：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ブチル酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタン

スルホン酸塩、ニコチン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、オキサル酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩を含むが、これらに限定されない。また、塩基性窒素含有基は、メチル、エチル、プロピルおよびブチルの塩化物、臭素化物およびヨウ化物のようなアルキルハライド；ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミル硫酸のようなジアルキル硫酸、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルの塩化物、臭素化物およびヨウ化物のような長鎖ハライド、ベンジルおよびフェネチルの塩化物のようなアラルキルハライドならびに他のもののような反応剤で４級化されていてもよい。それによって、水または油に溶解または分散する生成物が得られる。

[0032] 薬学的に許容される酸付加塩を形成するために使用することができる酸の例は、塩酸、硫酸およびリン酸のような無機酸およびシュウ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、コハク酸およびクエン酸のような有機酸を含む。塩基付加塩は、式（Ｉ）の化合物の最終単離および精製中にインサイチュで、あるいはカルボン酸基と好適な塩基、例えば薬学的に許容される金属カチオンのヒドロキシド、カルボネートもしくはビカルボネートまたはアンモニア、または有機第１級、第２級もしくは第３級アミンとを別に反応させて製造することができる。薬学的に許容される塩は、アルカリおよびアルカリ土類金属のカチオン、例えばナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムの塩等、ならびに非毒性アンモニウム、第４級アンモニウムおよびアミンのカチオン、例えば限定されないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン等を含むが、これらに限定されない。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンは、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン等を含む。

[0033] 本明細書において使用するとき、用語「薬学的に許容されるエステル」は、インビボで加水分解されるエステルを意味し、人体で容易に分解されて親化合物またはその塩を放出するものを含む。好適なエステル基は例えば、薬学的に許容される脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸およびアルカン二酸に由来するもの（ここで、各アルキルまたはアルケニル基は有利には６個以下の炭素原子を有する）を含む。具体的なエステルの例は、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、ブチル酸エステル、アクリル酸エステルおよびエチルコハク酸エステルを含む。

[0034] 用語「薬学的に許容されるプロドラッグ」は、本明細書において使用するとき、合理的な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激性、アレルギー性応答等なくヒトまたは動物の組織と接触させて使用するのに適した、合理的な利益／危険比で釣り合った、そして意図した使用に有効な化合物のプロドラッグ、ならびに可能であれば本発明の化合物の双性イオン形態を意味する。用語「プロドラッグ」は、インビボで速やかに、例えば血中で加水分解によって変換されて、上記式の親化合物が得られる化合物を意味する。一般的な説明はT. Higuchi and V. Stella, Pro drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium SeriesおよびEdward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に記載されている（いずれも参照により本明細書に引用する）。

[0035] 式（Ｉ）の化合物またはその何れかの薬学的に許容される塩、エステル、オキシドおよびプロドラッグがヒトまたは動物体または細胞における代謝によって、インビボで処理されて代謝産物を生じ得ることが当業者には明らかであろう。用語「代謝産物」は、本明細書において使用するとき、親化合物の投与後、対象において生産される何れかの式の誘導体を意味する。誘導体は、多様な対象における生化学的変換、例えば酸化、還元、加水分解または結合によって親化合物から生産されてよく、例えばオキシドおよび脱メチル化誘導体を含む。本発明の化合物の代謝産物は、当該技術分野で既知の日常

的な技術を用いて同定することができる。例えば Bertolini, G. et al., J. Med. Chem. 40:2011 2016 (1997)； Shan, D. et al., J. Pharm. Sci. 86(7):765 767； Bagshawe K., Drug Dev. Res. 34:220 230 (1995)； Bodor, N., Advances in Drug Res. 13:224 331 (1984)； Bundgaard, H., Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985)；およびLarsen, I. K., Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991) を参照されたい。式（Ｉ）の化合物またはそれらの何れかの薬学的に許容される塩、エステル、オキシドおよびプロドラッグの代謝産物である個々の化合物は、本発明の態様に含まれると理解されるべきである。

[0036] 「対象」は哺乳類を意味し、ヒトおよび非ヒト哺乳類を含む。

[0037] 対象の疾患に関して用いる用語「予防する」または「予防」は、罹患しやすいかまたは疾患の症状を未だ示していない対象における疾患発症の予防を意味する。対象の疾患に関して用いる用語「処置する」または「処置」は、１）疾患の阻止またはその進行の停止；または２）疾患の寛解または退行の発生を意味する。

[0038] ある実施態様において、本発明の化合物は、Ｒａが、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロ置換アルキルおよびアルコキシから成る群から選択される、式（Ｉ）の化合物またはそのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

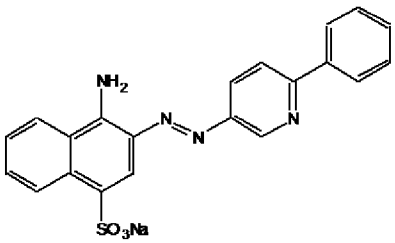
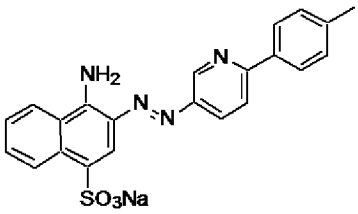
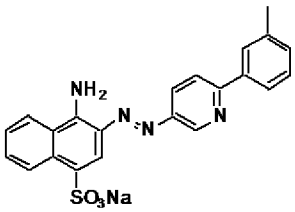
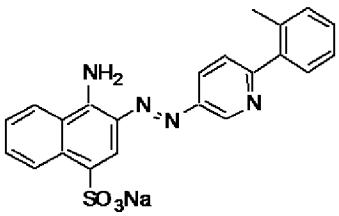
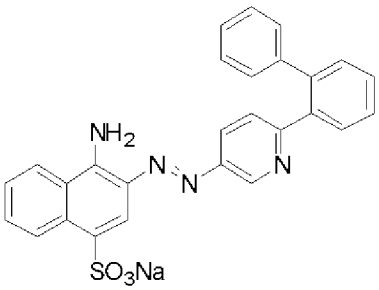
[0039] ある実施態様において、本発明の化合物は、Ｒａが、それぞれ独立して、ハロおよびアルキルから成る群から選択される、式（Ｉ）の化合物またはそのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

[0040] ある実施態様において、本発明の化合物は、Ｒａが２個存在し、一方がハロであり、他方がアルキルである、式（Ｉ）の化合物またはそのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

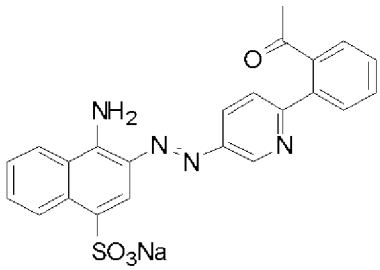
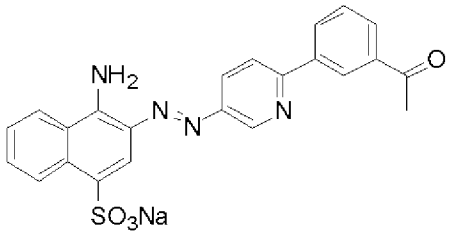
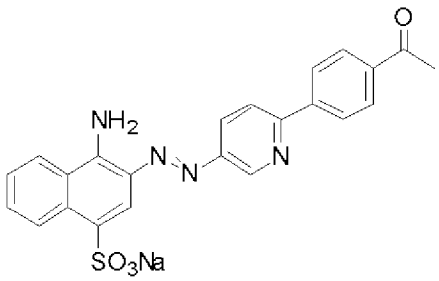
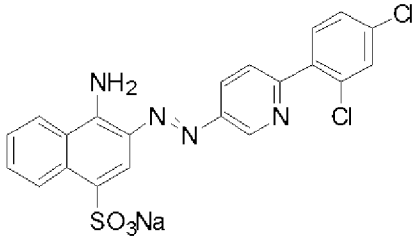
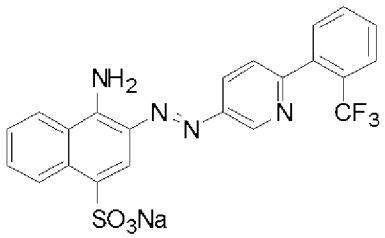
[0041] ある実施態様において、本発明の化合物は、次の表１に記載の化合物１～

５３から選択される化合物またはそのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

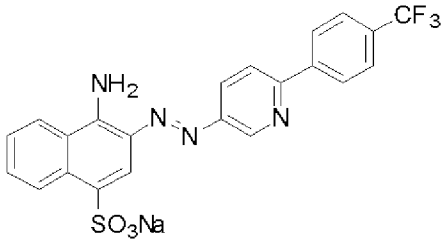
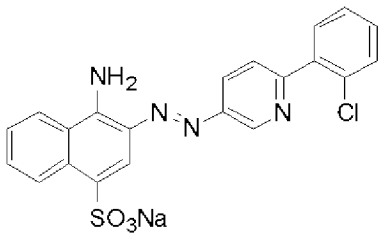
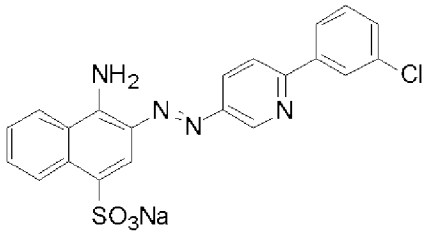
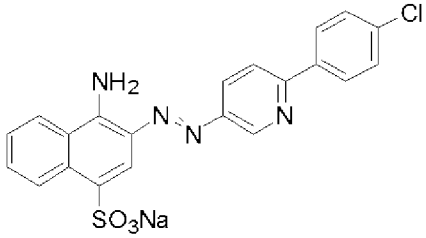
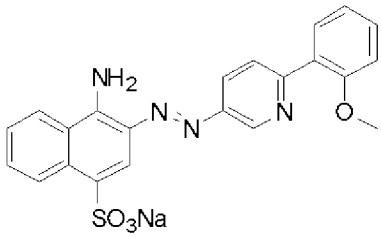
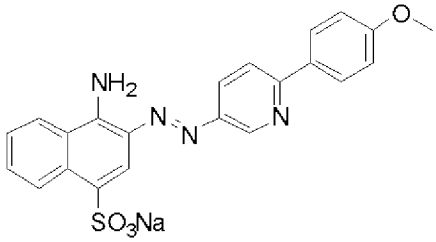
[表1-1]

番号	構造	化合物名
1		４－アミノ－３－（６－フェニルピリジン－３－イルアゾ）ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
2		４－アミノ－３－（６－ｐ－トルイルピリジン－３－イルアゾ）ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
3		４－アミノ－３－（６－ｍ－トルイルピリジン－３－イルアゾ）ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
4		４－アミノ－３－（６－ｏ－トルイルピリジン－３－イルアゾ）ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
5		４－アミノ－３－（６－ビフェニル－２－イルピリジン－３－イルアゾ）ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩

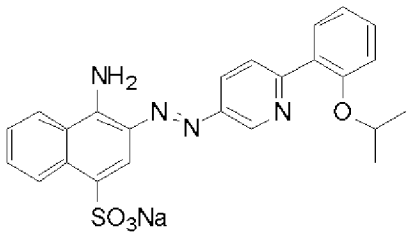
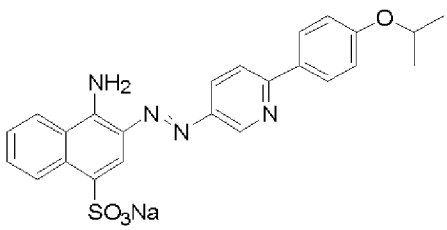
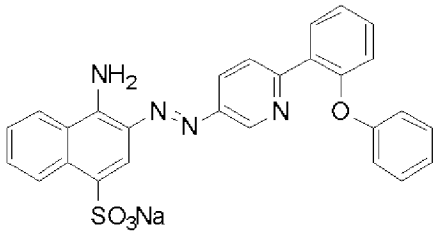
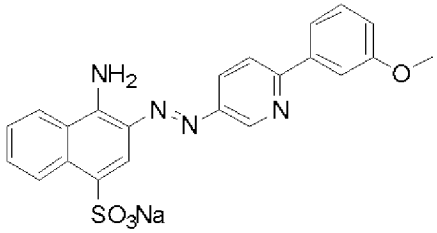
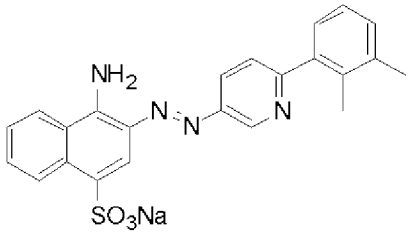
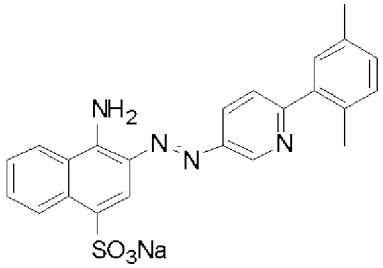
[表1-2]

6		３－［６－（２－アセチルフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］－４－アミノナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
7		３－［６－（３－アセチルフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］－４－アミノナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
8		３－［６－（４－アセチルフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］－４－アミノナフタレンスルホン酸ナトリウム塩
9		４－アミノ－３－［６－（２，４－ジクロロフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
10		４－アミノ－３－［６－（２－トリフルオロメチルフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩

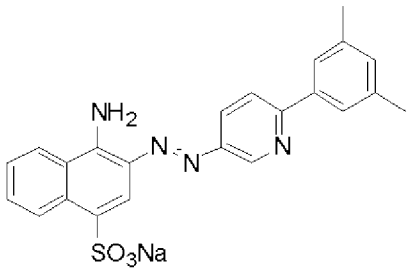
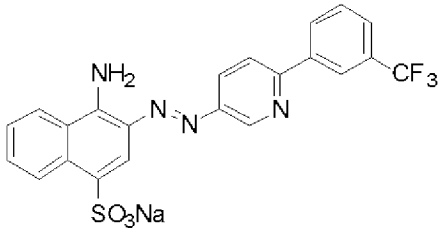
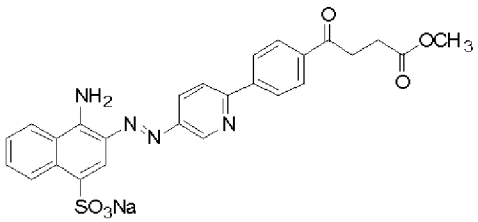
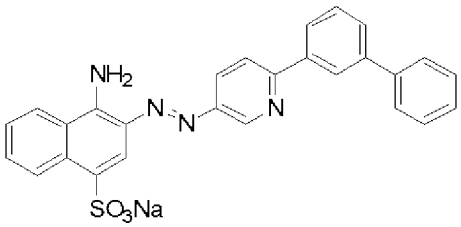
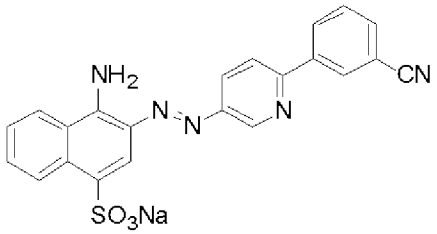
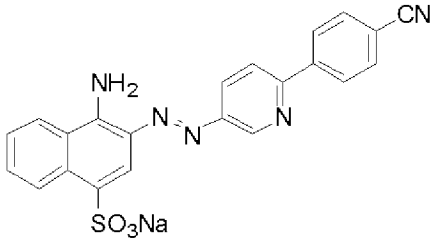
[表1-3]

11		４－アミノ－３－［６－（４－トリフルオロメチルフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
12		４－アミノ－３－［６－（２－クロロフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
13		４－アミノ－３－［６－（３－クロロフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
14		４－アミノ－３－［６－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
15		４－アミノ－３－［６－（２－メトキシフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
16		４－アミノ－３－［６－（４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩

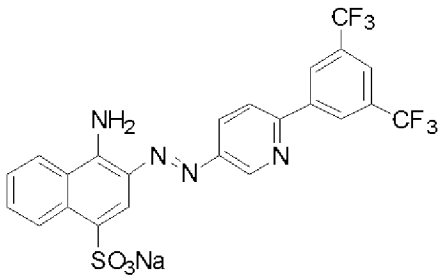
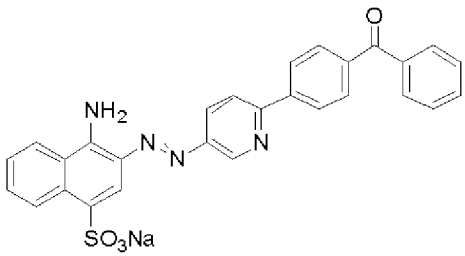
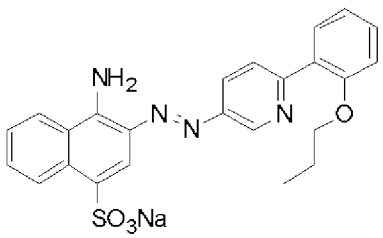
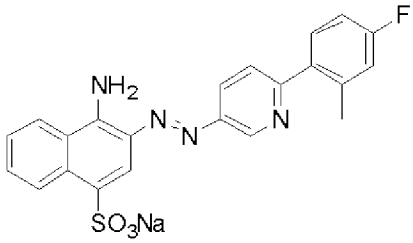
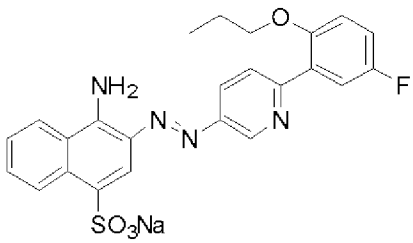
[表1-4]

17		４－アミノ－３－［６－（２－イソプロポキシフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
18		４－アミノ－３－［６－（４－イソプロポキシフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
19		４－アミノ－３－［６－（２－フェノキシフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
20		４－アミノ－３－［６－（３－メトキシフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
21		４－アミノ－３－［６－（２，３－ジメチルフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
22		４－アミノ－３－［６－（２，５－ジメチルフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩

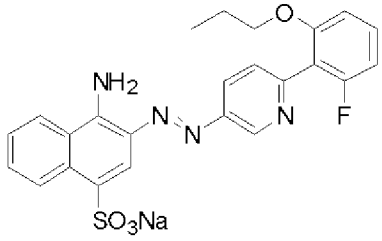
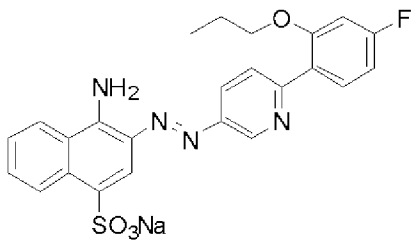
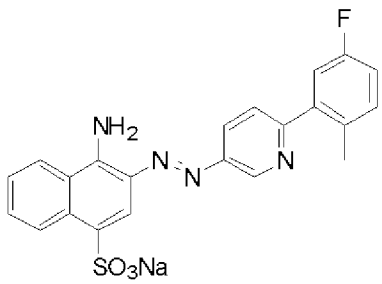
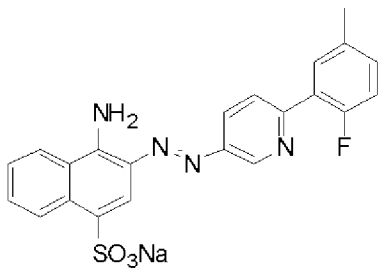
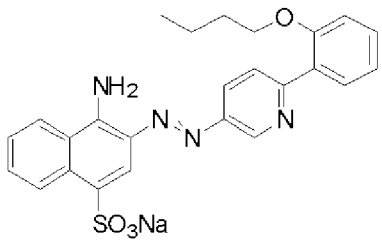
[表1-5]

23		４－アミノ－３－［６－（３，５－ジメチルフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
24		４－アミノ－３－［６－（３－トリフルオロメチルフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
25		４－｛４－［５－（１－アミノ－４－スルホナフタレン－２－イルアゾ）ピリジン－２－イル］フェニル｝－４－オキソブチル酸メチルエステルナトリウム塩
26		４－アミノ－３－（６－ビフェニル－３－イルピリジン－３－イルアゾ）ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
27		４－アミノ－３－［６－（３－シアノフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
28		４－アミノ－３－［６－（４－シアノフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩

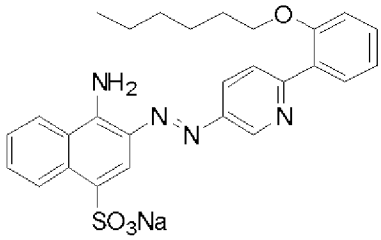
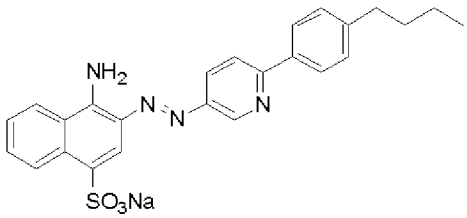
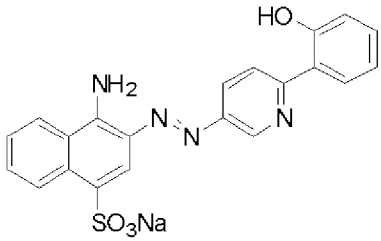
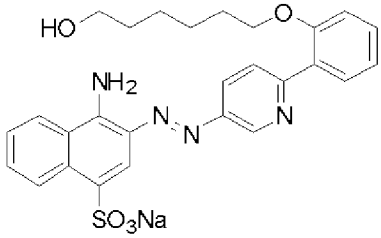
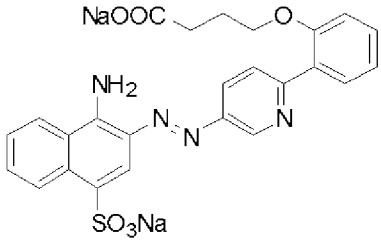
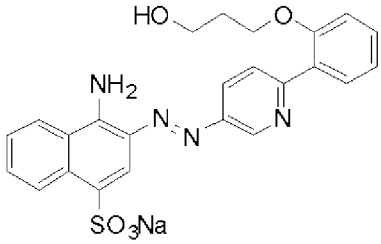
[表1-6]

29		４－アミノ－３－［６－（３，５－ビストリフルオロメチルフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレンスルホン酸ナトリウム塩
30		４－アミノ－３－［６－（４－ベンゾイルフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
31		４－アミノ－３－［６－（２－プロポキシフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
32		４－アミノ－３－［６－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
33		４－アミノ－３－［６－（５－フルオロ－２－プロポキシフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩

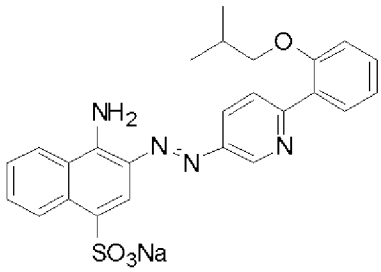
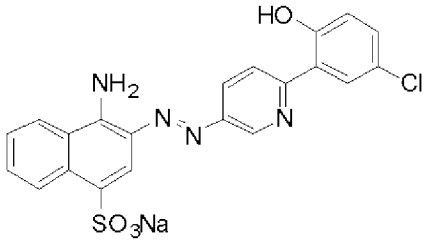
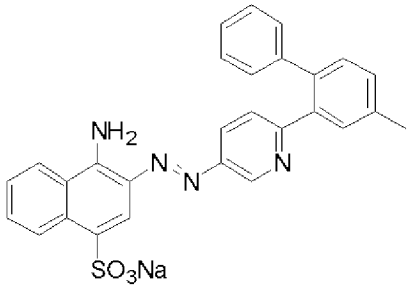
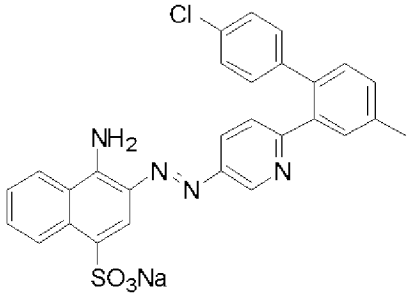
[表1-7]

34		４－アミノ－３－［６－（２－フルオロ－６－プロポキシフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
35		４－アミノ－３－［６－（４－フルオロ－２－プロポキシフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
36		４－アミノ－３－［６－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
37		４－アミノ－３－［６－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
38		４－アミノ－３－［６－（２－ブトキシフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩

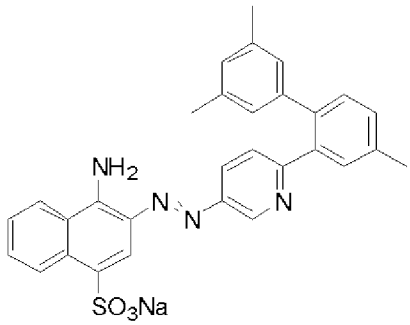
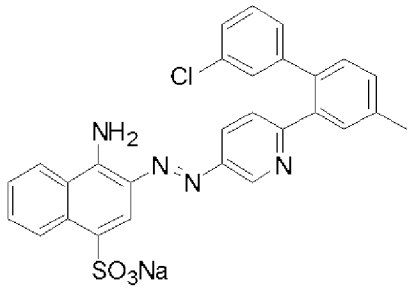
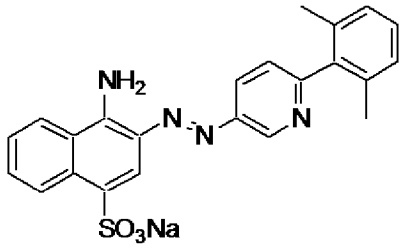
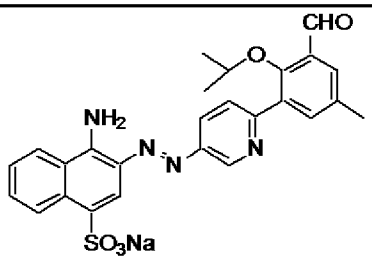
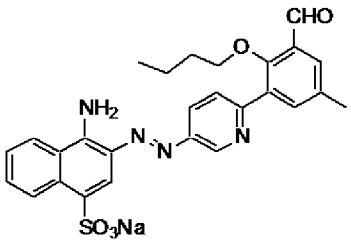
[表1-8]

39		４－アミノ－３－［６－（２－ヘキシルオキシフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
40		４－アミノ－３－［６－（４－ブチルフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
41		４－アミノ－３－［６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
42		４－アミノ－３－｛６－［２－（６－ヒドロキシヘキシルオキシ）フェニル］ピリジン－３－イルアゾ｝ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
43		４－｛２－［５－（１－アミノ－４－スルホナフタレン－２－イルアゾ）ピリジン－２－イル］フェノキシ｝ブチル酸２ナトリウム塩
44		４－アミノ－３－｛６－［２－（３－ヒドロキシプロポキシ）フェニル］ピリジン－３－イルアゾ｝ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩

[表1-9]

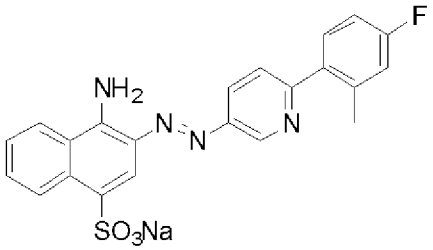
45		４－アミノ－３－［６－（２－イソブトキシフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
46		４－アミノ－３－［６－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
47		４－アミノ－３－［６－（４－メチルビフェニル－２－イル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
48		４－アミノ－３－［６－（４’－クロロ－４－メチルビフェニル－２－イル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩

[表1-10]

49		４－アミノ－３－［６－（４，３’，５’－トリメチルビフェニル－２－イル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
50		４－アミノ－３－［６－（３’－クロロ－４－メチルビフェニル－２－イル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
51		４－アミノ－３－［６－（２，６－ジメチルフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
52		４－アミノ－３－［６－（３－ホルミル－２－イソプロポキシ－５－メチルフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩
53		４－アミノ－３－［６－（３－ホルミル－２－ブトキシ－５－メチルフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩

[0042] ある実施態様において、本発明の化合物は、式

[化2]



の化合物（上記表１の化合物３２）またはそのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、特にそのナトリウム塩である。

[0043] 式（Ｉ）の化合物またはその何れかの薬学的に許容される塩、エステル、オキシドおよびプロドラッグは、互変異性化に付すことができ、従って多様な互変異性型で存在し得ることも当業者に明らかであろう。

[0044] 式（Ｉ）の化合物およびその何れかの薬学的に許容される塩、エステル、オキシドおよびプロドラッグは、非対称的に置換された炭素原子を含んでいる場合がある。かかる非対称的に置換された炭素原子は、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび（Ｒ）－または（Ｓ）－型のような絶対立体化学として定義され得る他の立体異性形態で存在する化合物をもたらし得る。その結果、化合物の全てのかかる可能な異性体、それらの光学的に純粋な形態における個々の立体異性体、それらの混合物、ラセミ混合物（またはラセミ体）、ジアステレオマーの混合物ならびに１個のジアステレオマーが意図される。用語「Ｓ」および「Ｒ」立体配置は、本明細書において使用するとき、IUPAC 1974 RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY, Pure Appl. Chem. 45:13 30 (1976) によって定義されるとおりである。

[0045] 式（Ｉ）の化合物、特に、化合物番号１～５３の化合物の合成方法は、国際公開第２０１２／０１４９９４号および国際公開第２０１２／０４３８９１号に詳細に記載されている。これらの文献の全体を出典明示により本明細書の一部とする。

[0046] 加齢性黄斑変性

加齢黄斑変性は滲出型と萎縮型に分けられる。滲出型は黄斑部の網膜色素上皮細胞－ブルッフ膜－脈絡膜の変化により発生する脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization: CNV）とその増殖変化を本態とする疾患である。ＣＮＶは網膜色素上皮下、ついで網膜下に発育する。出血、滲出による網膜色素上皮剥離、網膜剥離を呈し、それらが吸収した後には萎縮・瘢痕が形成され、高度の永続する視力低下を生じ、その進行は速い。萎縮型では黄斑部に網膜色素上皮－脈絡毛細血管板の地図状萎縮病巣が形成されるが、進行は緩慢である。

[0047] 網膜色素上皮細胞は視細胞の外節の貪食機能を始め神経網膜の環境を保持する上で重要な役割を果たしているが、加齢性の変化として、消化残渣物としてのリポフスチンの蓄積や網膜色素上皮細胞の脂質化が起こり、ドルーゼンと呼ばれる異常な構造が形成される。また、加齢とともに色素上皮下のブルッフ膜の肥厚が起こり、視細胞－網膜色素上皮－ブルッフ膜間の生理的環境に変化が生じる。こうした変化によっておこった慢性炎症や虚血が脈絡膜からの新生血管の原因になると考えられており、新生血管の発生・発育に最も大きな作用を及ぼす生理活性物質として、血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）が挙げられる。ＣＮＶはブルッフ膜の破損部から網膜色素上皮下、網膜下へと進展してくる。

[0048] 現在のところ、萎縮型加齢黄斑変性に対しては、有効な治療方法はない。滲出型加齢黄斑変性に対しては、有効な治療方法は、形成された新生血管に対する血管退縮治療（抗ＶＥＧＦ治療、光線力学療法）のみである。本発明の式（Ｉ）の化合物は、ドルーゼンを除去するか、あるいはドルーゼンの形成を抑制することにより、血管退縮治療とは異なる作用機序で、萎縮型および滲出型の加齢性黄斑変性への進展を抑制する。

[0049] 本発明の式（Ｉ）の化合物は血管退縮治療とは異なる作用機序で、萎縮型および滲出型の加齢性黄斑変性を処置し得るが、このことは本発明と血管退縮治療の併用を除外することを意図するわけではない。本発明の式（Ｉ）の化合物と併用することができる血管退縮治療には、ラニビズマブ、ペガプタ

ニブおよびアフリベルセプトの硝子体内投与、並びに、光線力学療法が挙げられるが、これらに限定されない。

[0050] 投与および医薬組成物

本発明のある実施態様では、少なくとも１種の式（Ｉ）の化合物を、単独でまたはさらなる薬剤とともに含み、ヒトまたは動物対象への投与に適した薬学的に許容される担体を含む、ドルーゼンの除去または形成抑制用、および／または、加齢黄斑変性の処置および／または予防用の医薬組成物が提供される。

[0051] 本発明のある実施態様では、ドルーゼンの除去または形成抑制用、および／または、加齢黄斑変性の処置および／または予防用の式（Ｉ）の化合物が提供される。また、本発明のさらなる実施態様では、ドルーゼンの除去または形成抑制用、および／または、加齢黄斑変性の処置および／または予防用の医薬組成物の製造における、式（Ｉ）の化合物の使用が提供される。

[0052] 一般に、本発明の化合物は治療上有効量で、同様の有用性を提供する薬剤のための何れかの許容される投与形態で投与される。実際の化合物、すなわち有効成分の量は、処置する疾患の重症度、対象の年齢および相対的健康、使用する化合物の能力、投与経路および形態ならびに他の要因のような多くの要因に依存する。本発明の化合物は１日１回以上、好ましくは１日３回または４回投与することができる。全てのこれらの要因は、担当臨床医の技術範囲内である。

[0053] 担体物質と組み合わせて単剤形態を製造することができる有効成分の量は、処置される宿主および具体的な投与形態によって変化する。しかし、何れかの具体的な対象のための具体的な用量レベルは、使用する具体的な化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康、性別、食事、投与時間、投与経路、排出速度、薬剤の組合せおよび治療を行う具体的な疾患の重症度を含む多様な要因に基づくと理解される。ある状況での治療上有効量は、日常的な実験によって容易に決定することができ、通常の臨床医の技術および判断の範囲内である。

[0054] 一般に、治療上有効量は、１回または分割用量として宿主に投与される合計１日用量として、例えば約０．００１～約１０００ｍｇ／ｋｇ体重／日、あるいは約１．０～約３０ｍｇ／ｋｇ体重／日の量であり得る。単位投与組成物は、１日用量を構成するために、その約数の量を含んでいてもよい。

[0055] 好適な薬学的に許容される担体または希釈剤は、例えばプロセッシング剤および薬剤送達修飾剤および促進剤、例えばリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、単糖類、二糖類、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストロース、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン、ポリビニルピロリジノン、低融点ワックス、イオン交換樹脂等、ならびにそれらの１種以上の組合せを含む。液体および半固体賦形剤は、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールおよび多様な油、例えば石油、動物、植物または合成起源のもの、例えばピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油等から選択することができる。ある実施態様において、とくに注射液のための液体担体は、水、食塩水、水性デキストロースおよびグリコールを含む。他の好適な薬学的に許容される賦形剤は、”Remington's Pharmaceutical Sciences,” Mack Pub. Co., New Jersey (1991) に記載されている。

[0056] 製剤の選択は、薬剤投与形態および薬剤物質の生物学的利用能のような多様な要因に基づく。該薬剤は次の経路の何れか１つまたは２つ以上の組合せによって医薬組成物として投与することができる：経口、全身（例えば経皮、鼻腔内または座薬によって）、局所（点眼、硝子体内、結膜下、テノン嚢内または経皮）または非経腸投与、好ましくは経口、点眼、硝子体内、結膜下またはテノン嚢内。例示的な投与方法は、疾患の程度によって調節し得る簡便な１日投与レジメンを用いた経口投与である。組成物は錠剤、ピル、カプセル剤、半固体、粉末、徐放製剤、溶液、懸濁液、エリキシル剤、エアロゾルまたは他の適切な組成物の何れかの形態を取り得る。他の投与方法は、呼吸管に直接治療剤を送達するような吸入投与である（米国特許5,607,915参照）。局所投与はまた、経皮パッチまたはイオン泳動デバイスのような経皮

投与の使用も含む。用語「非経腸」は、本明細書において使用するとき、皮下注射、静脈内、腹腔内、筋肉内、胸骨内注射または輸液技術を含む。

[0057] 注射製剤、例えば滅菌注射水性または油性懸濁液は、既知の技術によって、好適な分散剤または湿潤剤または懸濁剤を用いて製剤することができる。滅菌注射製剤はまた、非毒性の非経腸的に許容される希釈剤または溶媒の滅菌注射液または懸濁液、例えば１，３－プロパンジオール溶液であってもよい。使用することができる許容されるビークルおよび溶媒は、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌固定油が溶媒または分散媒として簡便に使用される。この目的で、合成モノまたはジグリセリドを含むあらゆる等級の固定油を使用することができる。さらに、オレイン酸のような脂肪酸は、注射製剤において使用できる。

[0058] 薬剤の直腸投与用の座薬は、薬剤と、常温で固体であるが、直腸温度で液体であり、従って直腸で融解して薬剤を放出する好適な非刺激性賦形剤、例えばココアバターおよびポリエチレングリコールを混合して製造することができる。

[0059] 経口投与用固体投与形態は、カプセル剤、錠剤、ピル、粉末および顆粒を含み得る。かかる固体投与形態において、活性化合物は少なくとも１種の不活性希釈剤、例えばショ糖、ラクトースまたはデンプンと混合してもよい。かかる投与形態はまた、通常実施されているとおり、不活性希釈剤以外の添加物、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤が含まれていてもよい。カプセル剤、錠剤およびピルの場合、該投与形態は緩衝化剤を含んでいてもよい。錠剤およびピルはさらに、腸溶コーティングで製造されていてもよい。

[0060] 経口投与用液体投与形態は、水のような当該技術分野において通常使用される不活性希釈剤を含む薬学的に許容されるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤を含んでいてもよい。かかる組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、シクロデキストリンおよび甘味剤、風味剤および芳香剤のようなアジュバントを含んでいてもよい。

[0061] 本発明の化合物はまた、リポソームの形態で投与することができる。当該技術分野において知られているとおり、リポソームは一般に、リン脂質または他の脂質物質に由来する。リポソームは水性媒体に分散したモノまたはマルチラメラ水和液晶によって形成される。リポソームを形成することができるあらゆる非毒性の、生理的に許容され、代謝され得る脂質が使用され得る。リポソーム形態の本組成物は、安定化剤、保存剤、賦形剤等を含んでいてもよい。脂質の例は、天然および合成リン脂質およびホスファチジルコリン（レシチン）である。リポソームを形成する方法は当該技術分野において既知である。例えばPrescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.W., p. 33 et seq. (1976) を参照されたい。

[0062] 圧縮ガスを用いて、本発明の化合物をエアロゾル形態に分散させることができる。この目的に好適な不活性ガスは、窒素、二酸化炭素等である。他の好適な医薬賦形剤およびそれらの製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, edited by E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990) に記載されている。

[0063] 吸入による送達のために、本発明の化合物は溶液、懸濁液、エアロゾルプロペラントまたは乾燥粉末として製剤して、投与のための好適なディスペンサーに充填することができる。多様なタイプの医薬吸入デバイス、ネブライザー、吸入器、一定用量吸入器（ＭＤＩ）および乾燥粉末吸入器（ＤＰＩ）が存在する。ネブライザーデバイスは、対象の呼吸管に運搬される霧として治療剤（これは液体形態で製剤される）を噴霧する、高速気流を生み出す。ＭＤＩは典型的に、圧縮ガスにパッケージされた製剤である。作動すると該デバイスは圧縮ガスによって所定量の治療剤を放出し、従って一定量の化合物を投与する信頼される方法である。ＤＰＩは、該デバイスによって対象の呼吸気流中に分散させることができる自由に流動する粉末の形態の治療剤を放出する。自由に流動する粉末を得るために、治療剤はラクトースのような賦形剤と製剤される。一定量の治療剤がカプセル形態で蓄えられており、動作毎に放出される。

[0064] 本発明の化合物はまた、点眼剤の形態で投与することができる。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の範囲内である。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。

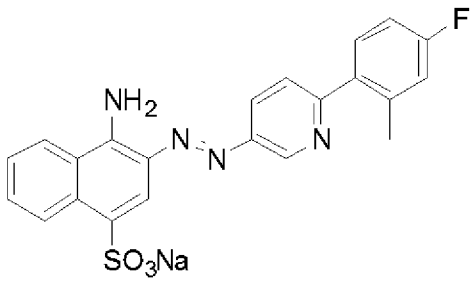
実施例

[0065] 下記実施例は本発明を説明するが、その範囲を限定するものではない。

[0066] 実施例１

化合物３２：４－アミノ－３－［６－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩の合成

[化3]



（ｉ）２－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－５－ニトロピリジン

２－クロロ－５－ニトロピリジン（５．０ｇ、３１．５ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．３５ｇ、０．３ｍｍｏｌ）を１，２－ジメトキシエタン（５０ｍｌ）に加え、減圧下で脱気、窒素置換を３回行った。窒素雰囲気下、室温で２０分間撹拌後、４－フルオロ－２－メチルフェニルボロン酸（３１．５ｍｍｏｌ）、２Ｍ炭酸ナトリウム水溶液（３１．５ｍｌ）を注加し、８０℃に昇温した。８０℃で３時間反応後、室温ま

で冷却し酢酸エチルと水を加えて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

[0067] （ｉｉ）６－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）ピリジン－３－イルアミン

エタノール（２０ｍｌ）と水（５ｍｌ）を混合し、鉄粉を加え７０－８０℃に加熱した。塩化アンモニウム（０．１ｇ、２．１ｍｍｏｌ）を加え、次いで（ｉ）で得られた２－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－５－ニトロピリジン（１０．０ｍｍｏｌ）を加え、７０－８０℃で１時間反応を行った。反応終了後、鉄粉をセライトで熱時ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をイソプロピルアルコールに溶解し、水を加え晶析・ろ過し、表題化合物を得た。

[0068] （ｉｉｉ）４－アミノ－３－［６－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）ピリジン－３－イルアゾ］ナフタレン－１－スルホン酸ナトリウム塩

（ｉｉ）で得られた６－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）ピリジン－３－イルアミン（５８．９ｍｍｏｌ）を９９％酢酸（５０ｍｌ）に溶解し、３５％塩酸（２５ｇ）を加え塩酸塩とした。氷冷下、３６％亜硝酸ナトリウム水溶液（１２ｇ、６２．５ｍｍｏｌ）を０－５℃で滴下し、約１５分間反応を行った。アミド硫酸を加え、更に５分間反応を行い、ジアゾ液を得た。４－アミノ－１－ナフタレンスルホン酸（１３．０ｇ、５８．４ｍｍｏｌ）を水（１３０ｍｌ）に懸濁し、１０％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ８－９に調整した。５－１０℃まで冷却し、得られたジアゾ液を５－１０℃で滴下した。その際、ｐＨ７－９を維持するよう１０％水酸化ナトリウム水溶液で調整した。滴下終了後、５－１０℃で１時間反応を行い、その後室温まで昇温した。飽和食塩水で塩析し、析出した結晶を吸引ろ過した。カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

^{1}H-NMR δ[ppm] = 9.22 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.76 (1H, d, J = 8.1), 8.49-8.44 (2H, m), 8.34 (1H, s), 7.82 (2H, bs), 7.67-7.47 (4H, m),

7.21-7.11 (2H, m), 2.41 (3H, s)

^{13}C-NMR (DMSO-d6) δ[ppm] = 163.5, 160.3, 158.2, 147.1, 146.7, 145.4, 138.8, 138.7, 136.1, 136.1, 132.4, 132.1, 131.8, 131.7, 129.2, 128.6, 128.3, 127.2, 125.1 , 124.6, 124.2, 124.0, 117.3, 117.1, 116.6, 112.9, 112.6, 20.4. 20.4

[0069] 実施例２

実験１：老齢マウスにおけるドルーゼンの除去

比較的老齢のマウスにおいて、化合物番号３２の化合物（化合物３２）が、既に形成されたドルーゼンを除去する効果について調べた。ＣＣＲ２（単球走化活性化因子（ＭＣＰ－１）受容体）欠損マウスを用いた。化合物３２投与群（ｎ＝３０眼）では、生理食塩水に溶解した化合物３２を、生後９カ月齢から週に５日、５０ｍｇ／体重ｋｇ／日で経口投与した。対照群（ｎ＝４８眼）には生理食塩水を経口投与した。マウスを自由に飲水させた。６、９、１０、１１、１２、１３、１４および１５カ月齢で、眼底写真、光干渉断層法（optical coherence tomography、OCT）（Multiline OCT, Heidelberg Engineering）および網膜電図検査（electroretinogram；ERG）を実施した。実験１の概要を図１に示す。

[0070] 図２～４は、９カ月齢および１５カ月齢の眼底写真である。白色の粒状の構造がドルーゼンである。対照マウスでは、図３において曲線で囲んだ領域に、ドルーゼンの増加が認められる。一方、化合物３２を投与したマウスでは、図４において曲線で囲んだ領域にドルーゼンの消失が認められる。図５は、眼底写真で確認されるドルーゼンを計数し、グラフにしたものである。グラフは、対照ではドルーゼンが経時的に増加したのに対し、化合物３２を投与したマウスでは増加しなかったことを示す。図６は、化合物３２を投与したマウス個体におけるドルーゼン数の推移を示す。投与を開始する９カ月齢まではドルーゼン数が増加しているが、投与後は徐々に減少していることがわかる。図７は、対照マウスおよび化合物３２を投与したマウスの網膜電図におけるｂ波の大きさを示す。この結果は、化合物３２を投与したマウス

では対照マウスよりも網膜の機能が良好であることを意味する。

[0071] これらの結果は、化合物３２が、老齢マウスにおいてドルーゼンを除去し、網膜機能の低下を抑制する作用を有することを示す。

[0072] 実施例３

実験２：若年マウスにおけるドルーゼンの形成抑制

若年のマウスにおいて、化合物番号３２の化合物（化合物３２）が、ドルーゼンの形成を抑制する効果について調べた。ＣＣＲ２欠損マウスを用いた。生後２カ月齢から、化合物３２（０．３８５ｍｇ／ｍｌ）を含む飲用水を自由に摂取させた。コントロール群には化合物３２を含まない飲用水を自由に摂取させた。２、３．５、６および９カ月齢で、眼底写真、ＯＣＴおよびＥＲＧを実施した。実験２の概要を図８に示す。

[0073] 図９～１１は、３．５、６および９カ月齢の眼底写真である。白色の粒状の構造がドルーゼンである。対照マウスでは、図１０において曲線で囲んだ領域に、ドルーゼンの顕著な増加が認められる。一方、化合物３２を投与したマウスでは、ドルーゼンの増加は見られず、図１１において曲線で囲んだ領域で特に顕著にドルーゼンの形成抑制が認められる。図１２は、眼底写真で確認されるドルーゼンを計数し、グラフにしたものである。このグラフは、対照ではドルーゼンが経時的に増加したのに対し、化合物３２を投与したマウスでは増加しなかったことを示す。図１３は、対照マウスおよび化合物３２を投与したマウスの網膜電図におけるｂ波の大きさを示す。この結果は、化合物３２を投与したマウスでは対照マウスよりも網膜の機能が良好であることを意味する。図１４は、対照マウスおよび化合物３２を投与したマウスの網膜電図におけるａ波の大きさを示す。この結果は、化合物３２を投与したマウスでは対照マウスよりも視細胞の機能が良好であることを意味する。

[0074] これらの結果は、化合物３２が、マウスにおいてドルーゼンの形成を抑制し、網膜の機能を保護する作用を有することを示す。

産業上の利用可能性

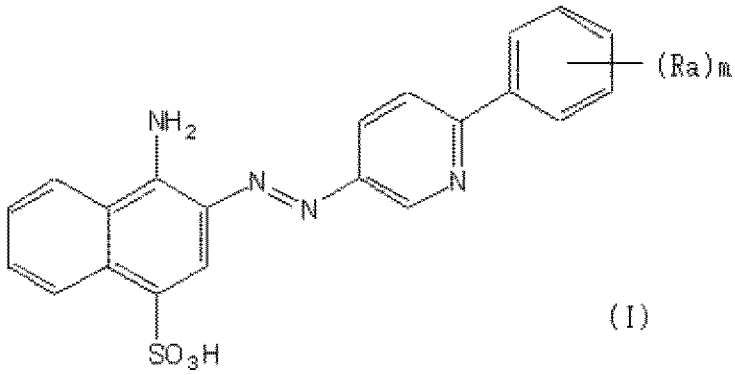
[0075] 以上の薬理試験結果により、本発明の化合物、特に合成例３２の化合物が

ドルーゼンの除去および形成抑制効果を有し、従って、加齢黄斑変性の処置および予防に有用であることが理解される。また、本発明の化合物は経口で有効であり、簡単に投与できるという利点を有する。

請求の範囲

[請求項1] ドルーゼンの除去および／または形成抑制用、および／または、加齢黄斑変性の処置および／または予防用の、式（Ｉ）：

[化1]



(I)

〔式中、

Ｒａはハロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロ置換アルキル、アリール、ハロまたはアルキル置換アリール、アルコキシ、ヒドロキシまたはカルボキシ置換アルコキシ、アリールオキシ、ハロまたはアルキル置換アリールオキシ、ＣＨＯ、Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アリール、Ｃ（Ｏ）－アルキル－カルボキシル、Ｃ（Ｏ）－アルキレン－カルボキシエステルおよびシアノから成る群から選択され、

ｍは０～４から選択される整数である〕

の化合物またはそのオキシド、エステル、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物。

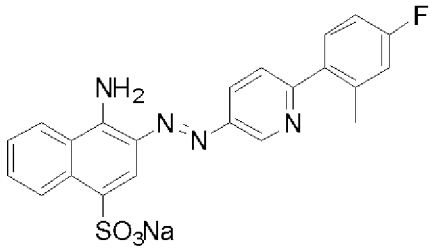
[請求項2] Ｒａが、それぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロ置換アルキルおよびアルコキシから成る群から選択される、請求項１に記載の医薬組成物。

[請求項3] Ｒａが、それぞれ独立して、ハロおよびアルキルから成る群から選択される、請求項１または請求項２に記載の医薬組成物。

[請求項4] Ｒａが２個存在し、一方がハロであり、他方がアルキルである、請求項１ないし請求項３のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項5] 化合物が、式

[化2]



の化合物またはそのオキシド、エステル、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項１ないし請求項４のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項6] ドルーゼンの除去および／または形成抑制用の、請求項１ないし請求項５のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項7] 加齢黄斑変性の処置および／または予防用の、請求項１ないし請求項５のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項8] 加齢黄斑変性が、滲出型加齢黄斑変性または萎縮型加齢黄斑変性である、請求項７に記載の医薬組成物。

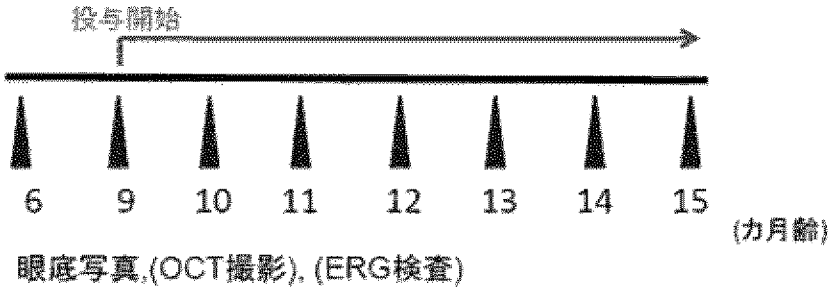
[請求項9] 経口投与用の請求項１ないし請求項８のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項10] ドルーゼンの除去および／または形成抑制用、および／または、加齢黄斑変性の処置および／または予防用の医薬組成物を製造するための、請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物またはそのオキシド、エステル、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

[請求項11] ドルーゼンの除去および／または形成抑制、および／または、加齢黄斑変性の処置および／または予防の方法であって、それを必要とする対象に治療上有効量の請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物またはそのオキシド、エステル、プロドラッグ、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む方法。

[図1]

・化合物32 (50 mg/kg/day) 経口投与 （週5日）+ 自由飲水
・生食



眼底写真,(OCT撮影), (ERG検査)

図1

[図2]

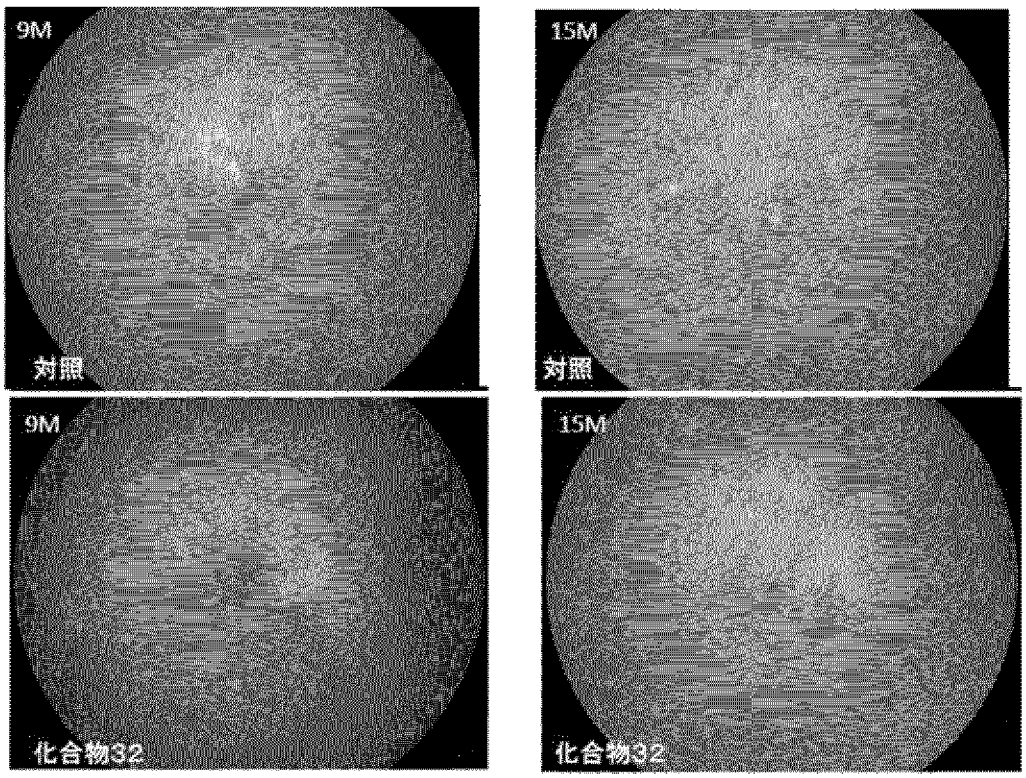


図2

[図3]

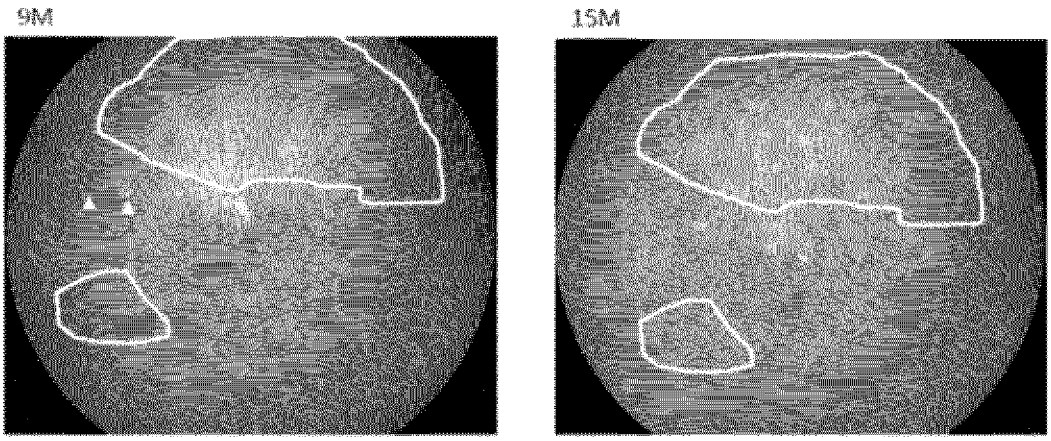


図3

[図4]

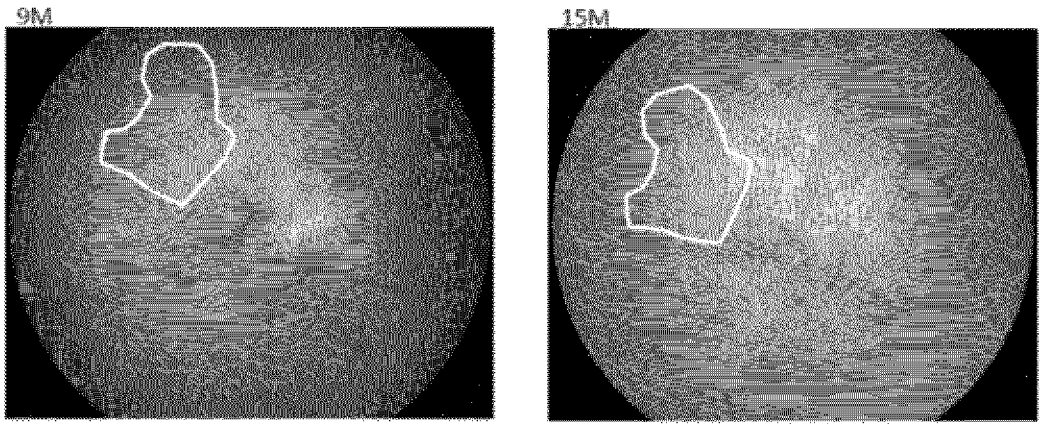


図4

[図5]

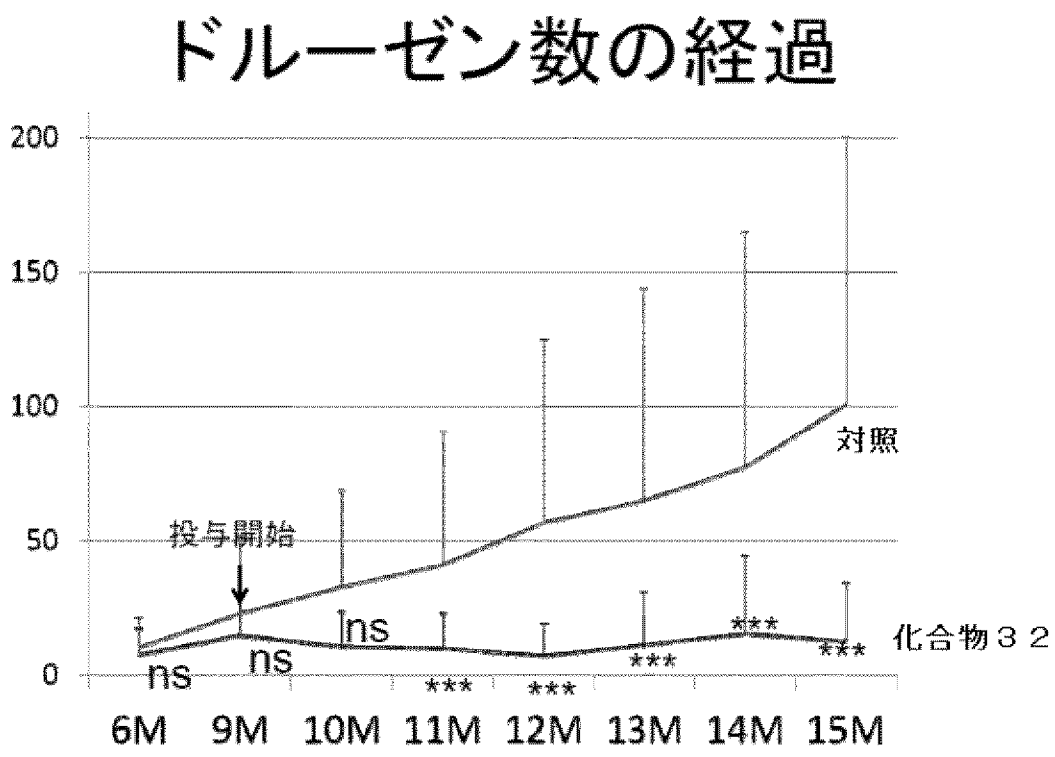

ドルーゼン数の経過
200
150
100
50
0
対照
投与開始
化合物３２
ns
ns
ns
***
***
***
***
6M
9M
10M
11M
12M
13M
14M
15M

図5

[図6]

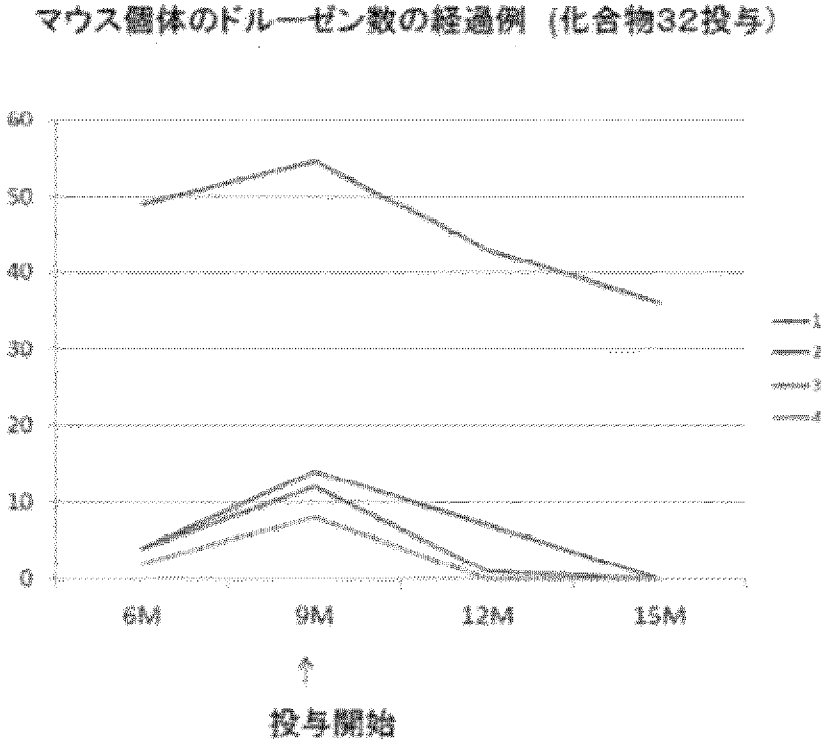

マウス個体のドルーゼン数の経過例（化合物32投与）
60
50
40
30
20
10
0
6M
9M
12M
15M
投与開始

図6

[図7]

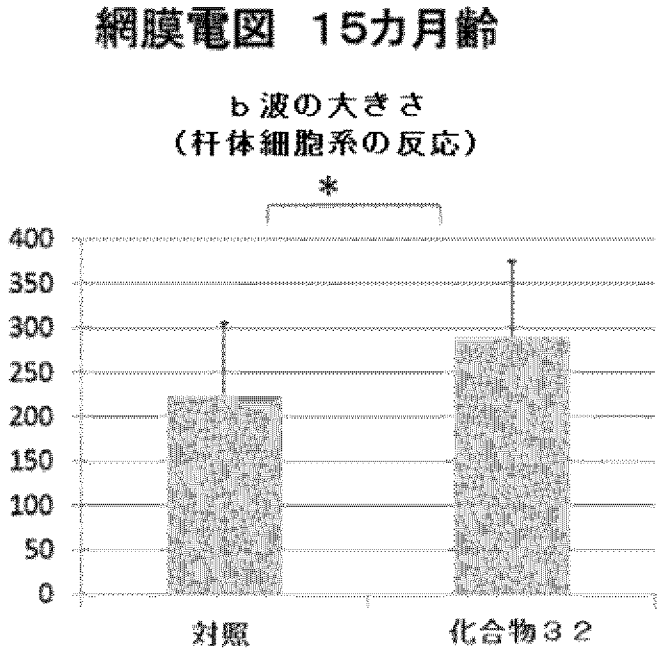

網膜電図 15カ月齢
b波の大きさ
（杆体細胞系の反応）
*
400
350
300
250
200
150
100
50
0
対照
化合物３２

図7

[図8]

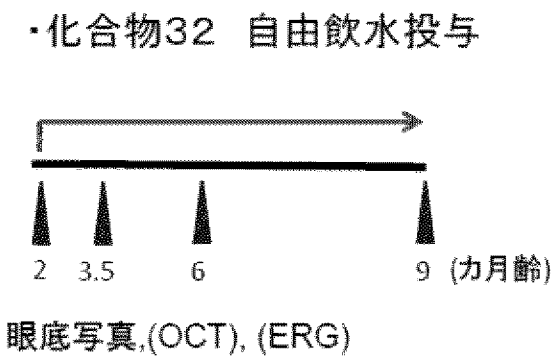

・化合物32 自由飲水投与
2
3.5
6
9
(カ月齢)
眼底写真,(OCT), (ERG)

図8

[図9]

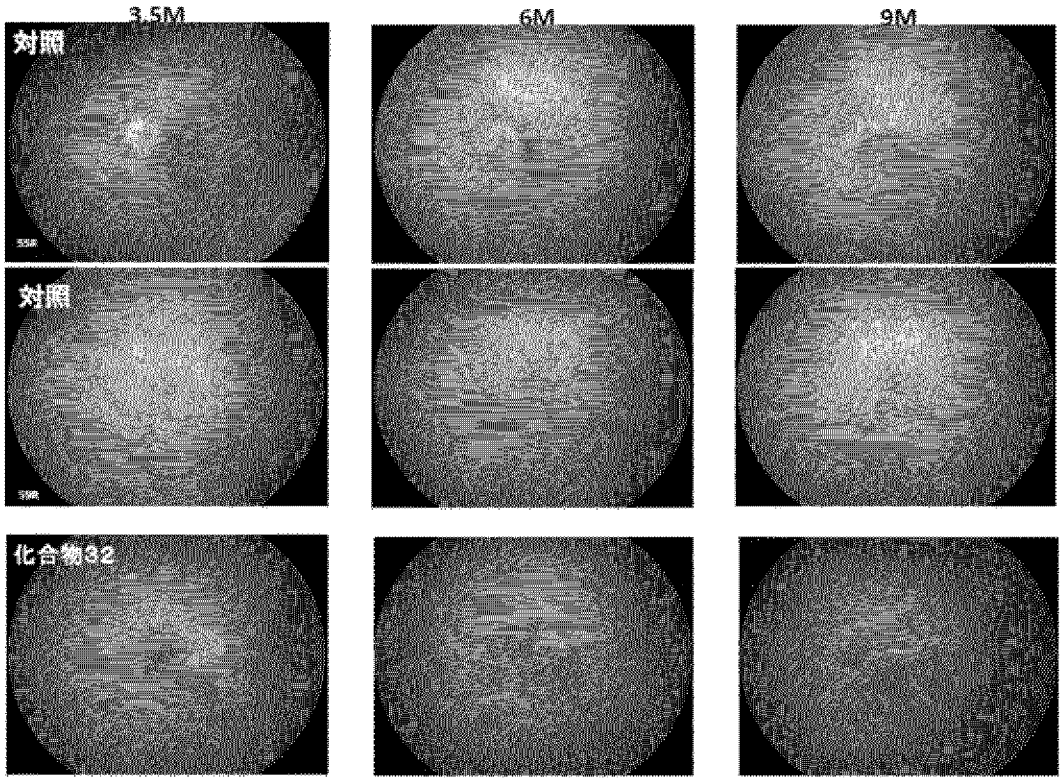
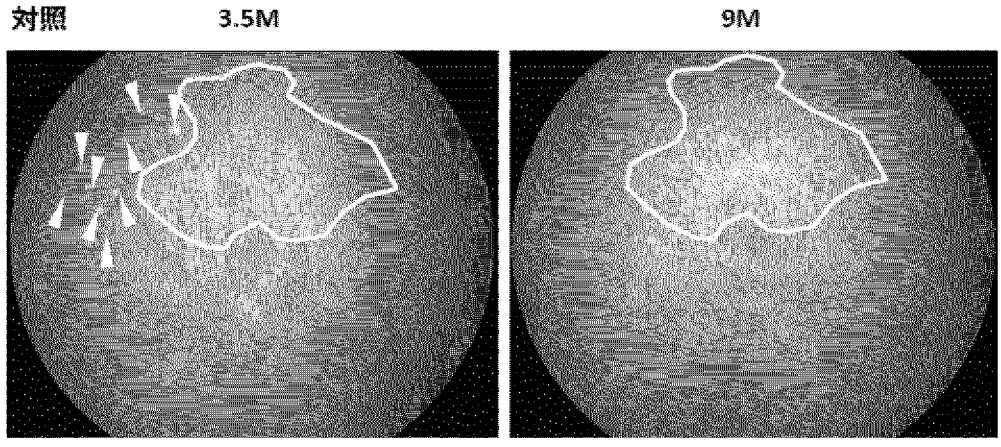


図9

[図10]



ドルーゼン

図10

[図11]

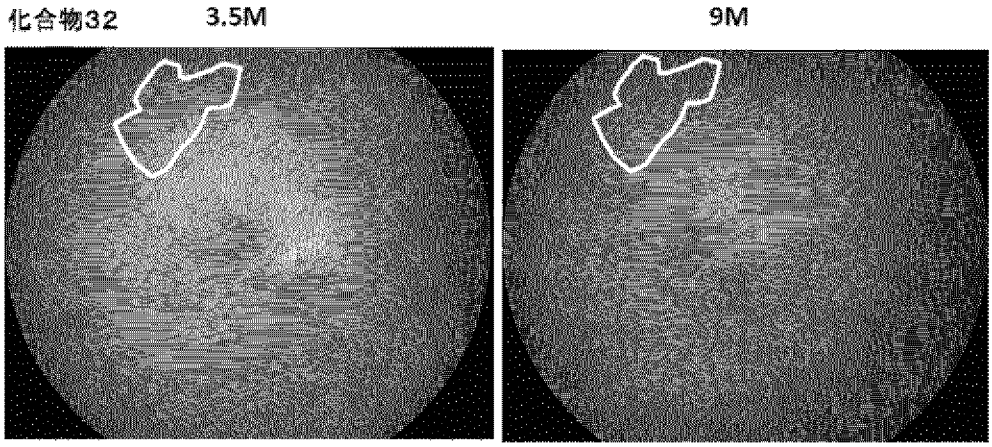


図11

[図12]

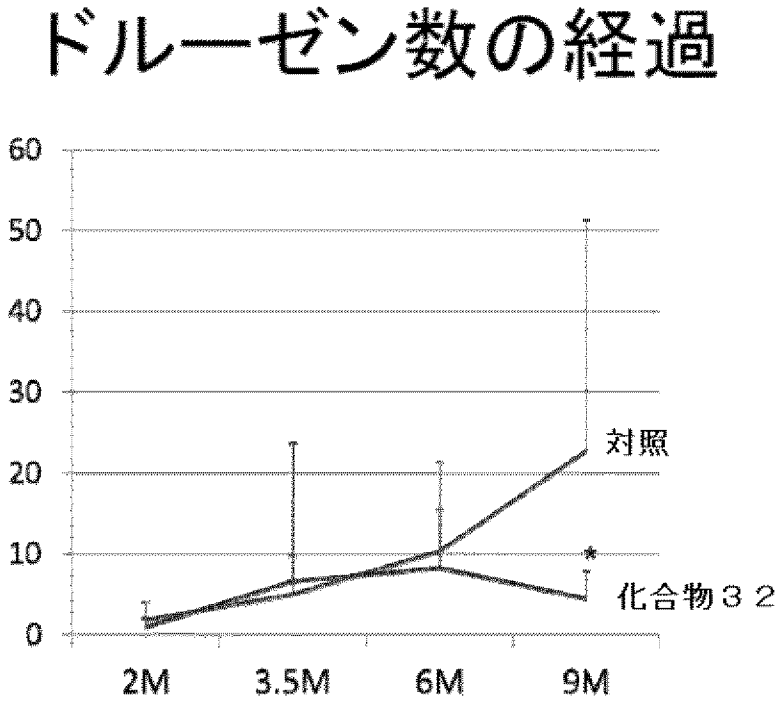


図12

[図13]

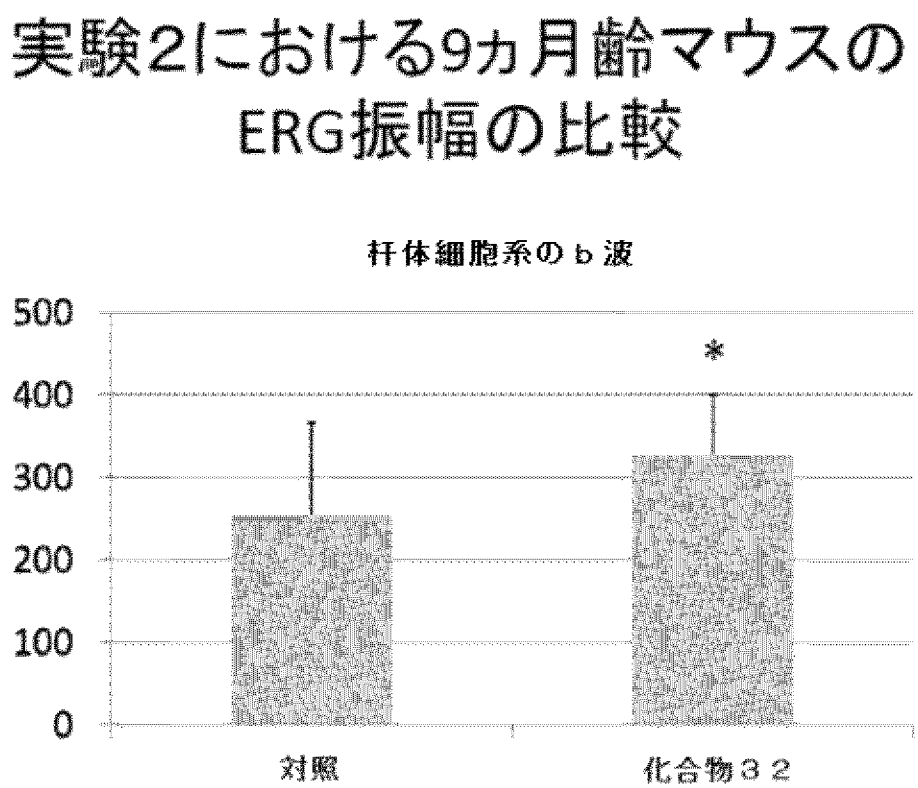


図１３

[図14]

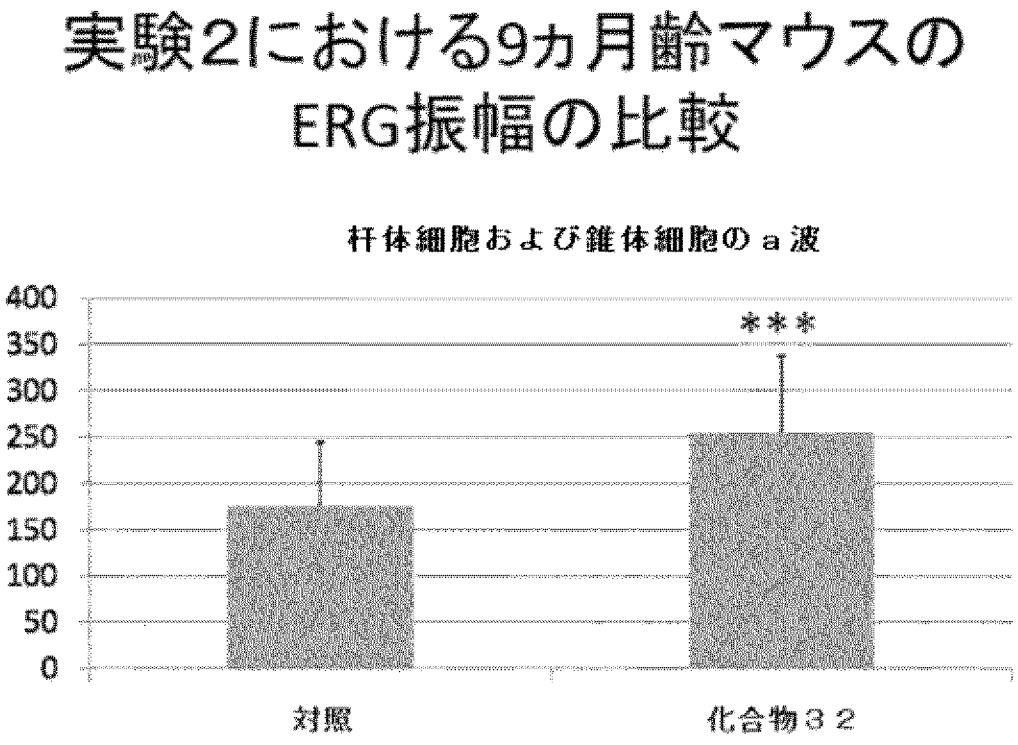


図１４

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/053898

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/4418(2006.01)i, *A61P27/02*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D213/77*(2006.01)n

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)
A61K31/4418, A61P27/02, A61P43/00, C07D213/77

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/EMBASE/BIOSIS(STN),
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2012/014994 A1 (Daito Chemix Corp.), 02 February 2012 (02.02.2012), abstract; claims; tables 5 to 10 & US 2013/0184241 A1 & EP 2599771 A1	1-10
Y	WO 2012/043891 A1 (Daito Chemix Corp.), 05 April 2012 (05.04.2012), abstract; claims & EP 2623494 A1	1-10
Y	US 2003/0065020 A1 (Catharine Gale), 03 April 2003 (03.04.2003), abstract; claims; page 2; paragraphs [0015] to [0020] (Family: none)	1-10

☒ 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	Date of mailing of the international search report
22 April, 2014 (22.04.14)	28 April, 2014 (28.04.14)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/053898

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHI, Z.-L. et al, Suppression of drusen formation by compstatin, a peptide inhibitor of complement C3 activation, on cynomolgus monkey with early-onset macular degeneration, Adv Exp Med Biol, 2010, Vol.703, p.127-135 Abstract	1-10
P,X	Yuki MURAOKA et al. "VCP Sogaizai ni yoru CCR2 Kesson Mouse no Drusen Yokusei Koka no Kento", Journal of Japanese Ophthalmological Society, 04 March 2013 (04.03.2013), vol.117, page 295, O1-135	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/053898

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. [X] Claims Nos.: 11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 11 pertains to a method for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy and thus relates 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.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１４／０５３８９８

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/4418(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D213/77(2006.01)n

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（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/4418, A61P27/02, A61P43/00, C07D213/77

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	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１４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/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

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
Y	WO 2012/014994 A1 (ダイトーケミックス株式会社) 2012.02.02, 要約; 請求の範囲; [表 5-10] & US 2013/0184241 A1 & EP 2599771 A1	１－１０
Y	WO 2012/043891 A1 (ダイトーケミックス株式会社) 2012.04.05, 要約; 請求の範囲 & EP 2623494 A1	１－１０

☑　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	国際調査報告の発送日
２２．０４．２０１４	２８．０４．２０１４

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
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）　４Ｕ　９２８４
瀬下　浩一
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４３９

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	US 2003/0065020 A1 (Catharine Gale) 2003.04.03, ABSTRACT; claims; p.2,[0015]-[0020] (ファミリーなし)	１－１０
Y	CHI, Z.-L. et al, Suppression of drusen formation by compstatin, a peptide inhibitor of complement C3 activation, on cynomolgus monkey with early-onset macular degeneration, Adv Exp Med Biol, 2010, Vol.703, p.127-135 Abstract	１－１０
ＰＸ	村岡 勇貴 等, VCP 阻害剤による CCR2 欠損マウスのドルーゼン抑制効果の検討, 日本眼科学会雑誌, 2013.03.04, 第 117 巻, p.295, O1-135	１－１０

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１４／０５３８９８

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（ＰＣＴ17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　１１　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１１は手術又は治療による人体又は動物の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ＰＣＴ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こ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。