

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

**特表2005-511764**

(P2005-511764A)

(43) 公表日 平成17年4月28日(2005.4.28)

(51) Int.C1.<sup>7</sup>

**C07D 307/79**  
**A61K 9/08**  
**A61K 9/10**  
**A61K 31/343**  
**A61K 45/00**

F 1

C 07 D 307/79  
A 61 K 9/08  
A 61 K 9/10  
A 61 K 31/343  
A 61 K 45/00

C S P  
A 61 K 9/08  
A 61 K 9/10  
A 61 K 31/343  
A 61 K 45/00

テーマコード(参考)

4 C 037  
4 C 076  
4 C 084  
4 C 086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-552285 (P2003-552285)  
(86) (22) 出願日 平成14年12月5日 (2002.12.5)  
(85) 翻訳文提出日 平成16年6月10日 (2004.6.10)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2002/038908  
(87) 國際公開番号 WO2003/051352  
(87) 國際公開日 平成15年6月26日 (2003.6.26)  
(31) 優先権主張番号 60/340,361  
(32) 優先日 平成13年12月14日 (2001.12.14)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 399054697  
アルコン、インコーポレイテッド  
スイス ツェーハー-6331 ヒューネ  
ンペルク ベッシュ 69 ピー. オー.  
ボックス 62  
(74) 代理人 100078282  
弁理士 山本 秀策  
(74) 代理人 100062409  
弁理士 安村 高明  
(74) 代理人 100113413  
弁理士 森下 夏樹  
(72) 発明者 メイ、ジェス エー.  
アメリカ合衆国 テキサス 76109,  
フォート ワース, ヒルドリング ド  
ライブ イースト 4132

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】緑内障の処置のためのアミノアルキルベンゾフラン-5-オール化合物

## (57) 【要約】

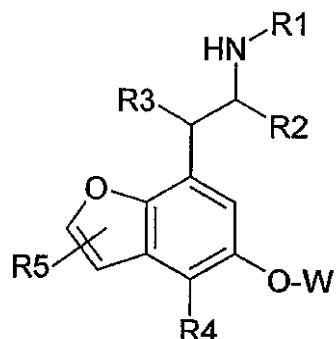
本発明は、新規の化合物、薬学的に受容可能な賦形剤中に本発明の化合物を含む組成物、および眼内圧を低減するために組成物を使用するための方法に関する。本発明はまた、式Iの構造(ここで、R<sup>1</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルであり；R<sup>2</sup>は、水素、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、あるいはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は(C H<sub>2</sub>)<sub>2</sub>~<sub>4</sub>と一緒にになって、複素環式環を完成させ得；R<sup>3</sup>は、水素、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシまたはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、ハロゲン、ニトリル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルチオール、トリフルオロメチル、HOによって置換されたC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルコキシから選択され、R<sup>5</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ、ニトリルであり、Wは、水素またはC(=O)C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>アルキルである)を有する化合物を開示する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下の構造を有する化合物であって：

## 【化 1】



10

ここで、R<sup>1</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルであり；R<sup>2</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、あるいはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は(C H<sub>2</sub>)<sub>2</sub>～<sub>4</sub>と一緒にになって、複素環式環を完成させ得；R<sup>3</sup>は、水素、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシまたはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、ハロゲン、ニトリル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオール、トリフルオロメチル、H Oによって置換されたC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルコキシから選択され、R<sup>5</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、ニトリルであり、Wは、水素またはC(=O)C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>アルキルである、化合物。

20

## 【請求項 2】

請求項1に記載の化合物であって、ここでR<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>は、水素であり、R<sup>2</sup>は、メチルであり、R<sup>4</sup>はハロゲン、メチルまたはトリフルオロメチル、H Oによって置換されるC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルコキシであり、Wは、水素である、化合物。

## 【請求項 3】

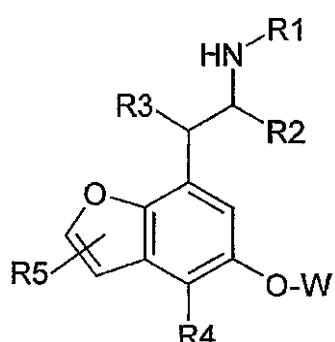
請求項2に記載の化合物であって、一級アミンを有する炭素原子でR-立体構造を有する立体異性体であるとさらに規定される、化合物。

30

## 【請求項 4】

以下の構造を有する少なくとも1つの化合物および薬学的に受容可能な賦形剤を含む、組成物であり：

## 【化 2】



40

ここで、R<sup>1</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルであり；R<sup>2</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、あるいはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は(C H<sub>2</sub>)<sub>2</sub>～<sub>4</sub>と一緒にになって、複素環式環を完成させ得；R<sup>3</sup>は、水素、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシまたはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、ハロゲン、ニトリル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオール、トリフルオロメチル、H Oによって置換されたC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルコキシから選択され、R<sup>5</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、ニトリルであり、Wは、水素またはC(=O)C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>アルキルである、化合物。

50

O) C<sub>1</sub> ~ 8 アルキルである、  
組成物。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の組成物であって、ここで、前記化合物は、：R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>5</sup> は、水素であり、R<sup>2</sup> は、メチルであり、R<sup>4</sup> は、ハロゲン、メチルまたはトリフルオロメチル、HO によって置換された C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルまたは C<sub>1</sub> ~ 3 アルコキシであり、および W は、水素であるとさらに定義される請求項 4 に記載の、化合物。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の組成物であって、ここで、前記化合物は、一級アミンを有する炭素原子で R - 立体構造を有する立体異性体であるとさらに規定される、組成物。

10

【請求項 7】

請求項 4 に記載の組成物であって、眼科的に受容可能な防腐剤をさらに含む、組成物。

【請求項 8】

請求項 4 に記載の組成物であって、眼科的に受容可能な界面活性剤をさらに含む、組成物。

【請求項 9】

請求項 4 に記載の組成物であって、粘度を増加させるための薬剤をさらに含む、組成物。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の組成物であって、ここで、前記薬剤は、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースおよびポリビニルピロリドンからなる群から選択される、組成物。

20

【請求項 11】

請求項 4 に記載の組成物であって、眼科的に受容可能な防腐剤、眼科的に受容可能な界面活性剤および粘度を増加させるための少なくとも 1 つの薬剤をさらに含む、組成物。

【請求項 12】

請求項 4 の組成物であって、約 5 ~ 約 8 の pH を有する局所的眼科用懸濁液または眼科用液剤をさらに規定する、組成物。

【請求項 13】

請求項 12 に記載の組成物であって、ここで、前記化合物の濃度は、0.01 重量 % ~ 5 重量 % である、組成物。

30

【請求項 14】

請求項 13 に記載の組成物であって、ここで、前記化合物の組成物は、0.25 重量 % ~ 2 重量 % である、組成物。

【請求項 15】

請求項 4 に記載の組成物であって、- 遮断薬、プロスタグランジン、カルボニックアンヒドラ - ゼ阻害剤、- 2 アゴニストおよび縮瞳薬からなる群から選択される少なくとも 1 つの薬剤をさらに含む、組成物。

【請求項 16】

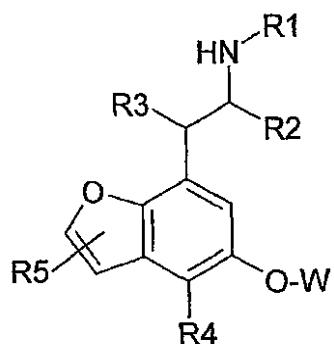
請求項 4 に記載の組成物であって、カルシウムチャネル遮断薬および NMDA アンタゴニストからなる群から選択される少なくとも 1 つの薬剤をさらに含む、組成物。

40

【請求項 17】

哺乳動物における眼内圧を低減するための方法であって、該方法は、以下の構造を有する化合物を含む治療的有効量の組成物をそれが必要な患者に投与する工程を含む、方法：

## 【化3】



10

ここで、R<sup>1</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルであり；R<sup>2</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、あるいはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は(C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>)<sub>2</sub>～<sub>4</sub>と一緒にになって、複素環式環を完成させ得；R<sup>3</sup>は、水素、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシまたはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、ハロゲン、ニトリル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオール、トリフルオロメチル、HOによって置換されたC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルコキシから選択され、R<sup>5</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、ニトリルであり、Wは、水素またはC(=O)C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>アルキルである。

20

請求項17に記載の方法であって、ここでR<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>は、水素であり、R<sup>2</sup>は、メチルであり、R<sup>4</sup>はハロゲン、メチルまたはトリフルオロメチル、HOによって置換されるC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルあるいはC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルコキシであり、Wは、水素である、方法。

## 【請求項19】

請求項18に記載の方法であって、ここで、前記化合物は、一級アミンを有する炭素原子でR-立体構造を有する立体異性体であるとさらに規定される、方法。

## 【請求項20】

請求項17に記載の方法であって、ここで、該組成物は、局所的眼科用懸濁液または眼科用溶剤の形態である、方法。

30

## 【請求項21】

請求項17に記載の方法であって、ここで、該組成物が、眼に対する局所的適用によって投与される、方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【背景技術】

## 【0001】

## (1. 発明の分野)

本発明は、眼内圧を低減させるための処置および、そのような処置における使用のための化合物に関する。より具体的には、本発明は、眼内圧(IOP)を低減し、緑内障を処置しそして、神経防護を提供するためのセロトニン作動性5-HT<sub>5</sub>-HT<sub>2</sub>アゴニスト活性を有する化合物の使用に関する。

40

## 【0002】

## (2. 関連技術の説明)

セロトニン(5-ヒドロキシリブタミン；5-HT<sub>5</sub>-HT)は、眼を含む多くの生体組織において十分規定された神経伝達物質機能を有する内因性合成アミンである[ZiffaおよびFillion 1992; Hoyeら、1994; Tobinら、1988]。

## 【0003】

5-HTは、少なくとも7つの主要な5-HTレセプター(5-HT<sub>1</sub>～5-HT<sub>7</sub>)と相互作用することが公知であり、そして、眼内の生化学的事象(例えば、セカンドメッセンジャー(例えば、cAMP, イノシトール三リン酸)の刺激)を開始するそれらのファ

50

ミリー内のさらなる亜類型は、結局、最終的な生物学的応答（例えば、組織収縮またはホルモン放出など [ Hoyer ら、1994 ; Martin ら、1998 ] を導く。5-HT<sub>1</sub> ファミリー内のレセプター亜類型は、受動的にアデニリルシクラーゼ (AC) と結合し、そして cAMP の產生の阻害を生じ、一方で、5-HT<sub>4</sub> レセプター、5-HT<sub>6</sub> レセプターおよび 5-HT<sub>7</sub> レセプターは、能動的に AC と結合し、従って 5-HT によって活性化された場合、cAMP 產生を刺激する [ Martin ら、1998 ]。5-HT<sub>2</sub> ファミリー中のレセプターは、能動的にホスホリパーゼ C (PLC) に結合し、従って、イノシトールリン酸を生成し、そして、5-HT の効果を媒介して活性化された場合、細胞内カルシウムを動員する。5-HT<sub>3</sub> レセプターは、ナトリウム、カリウムおよびカルシウムをゲートするイオンチャネルに結合することにおいて、独特である [ Hoyer ら、1994 ]。

10

#### 【0004】

ヒトおよび動物の 5-HT<sub>7</sub> レセプターは、ほんの最近、クローン化され、発現され、そして、種々の脳領域および末梢組織において存在することが示されている [ Eglen ら、1997 ]。最近の研究で、5-HT<sub>7</sub> レセプターの 4 つのスプライス変異体があることが示されている [ Heidmann ら、1997 ]。5-HT<sub>7</sub> レセプターは、睡眠障害、うつ病および他の精神医学的障害の病態生理学に関連し得ることが、提唱されている [ Eglen ら、1997 ]。末梢において、5-HT<sub>7</sub> レセプターの刺激は、血管の弛緩を生じ、従って血管拡張を生じる [ Eglen ら、1997 ]。

20

#### 【0005】

5-HT<sub>2</sub> アゴニスト活性示す公知の化合物は、代表的に、5-HT<sub>2c</sub> レセプターの活性化によって、多くの中枢神経系 (CNS) 関連状態（具体的には、肥満およびうつ病の処置）を処置するために設計されている。従って、公知の 5-HT<sub>2</sub> アゴニスト化合物の 1 つの所望される特性は、それらが容易に血液脳関門を通過することである。CNSへの透過特性を有する化合物は、一般的に極性基を含まない。

30

#### 【0006】

眼疾患を処置するために、眼組織中に留まり、血液脳関門を越え CNS に進入しない化合物を、経口的にまたは局所的に投与することが所望される。必要とされるものは、上昇された眼内圧によって特徴付けられる眼の疾患の処置、緑内障の処置および神経防護において有用である 5-HT<sub>2</sub> アゴニスト化合物である。そのような化合物は、血液脳関門を越える傾向を有さない。

#### 【発明の開示】

#### 【課題を解決するための手段】

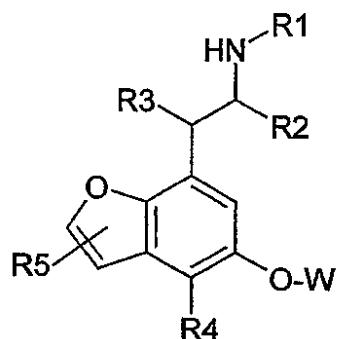
#### 【0007】

##### （発明の要旨）

本発明は、血液脳関門を越えない 5-HT<sub>2</sub> アゴニスト活性を有する化合物を提供することによって先行技術のそれらの欠点および他の欠点を克服する。より詳細には、本発明は、以下の一般的な式を有する化合物を提供する：

#### 【0008】

## 【化4】



ここで、R<sup>1</sup>は、水素もしくはC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルであり；R<sup>2</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルであるか、またはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、一緒になって(C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>)<sub>2</sub>～<sub>4</sub>であり得る複素環式環を完成させ；R<sup>3</sup>は、水素、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシまたはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、ハロゲン、ニトリル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオール、トリフルオロメチル、HOによって置換されたC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルコキシから選択され、R<sup>5</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、ニトリルであり、Wは、水素またはC(=O)C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>アルキルである。好ましい実施形態において、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>は、水素であり、R<sup>2</sup>は、メチルであり、R<sup>4</sup>は、ハロゲン、メチルまたはトリフルオロメチルでありまた、Wは、水素である。最も好ましくは、本発明の化合物は、第1アミンを有する炭素原子でR配置を有する。

20

## 【0009】

別の局面において、本発明は、薬学的に受容可能な賦形剤中に上記の化合物を含む組成物を提供する。組成物は、最も好ましくは、眼に送達するための局所的眼科用処方物の形態にある。本発明の化合物は、眼科学的に受容可能な防腐剤、界面活性剤、粘度増強剤、透過増加剤(penetration enhancer)、緩衝化剤、塩化ナトリウムおよび水を組み合わされ、水性の無菌眼科用懸濁液または溶液を形成し、本発明の組成物を形成し得る。

30

## 【0010】

本発明の組成物は、好ましくは局所的眼科用懸濁液または溶液として、約5～8のpHで処方される。上記のような本発明の化合物は、通常は、0.01重量%～5重量%の量でこれらの処方物中に含まれるが、好ましくは、0.25重量%～2重量%の量である。従って、局所的提示のために、それらの処方物の1～2滴が、熟練臨床医の慣用的な裁量に従って1日あたり1～4回、眼の表面に送達される。

## 【0011】

本発明は、さらに哺乳動物において、薬学的に受容可能な賦形剤中に上記のような構造を有する化合物を含む組成物の薬学的に有効な量を、それらを必要とする患者に投与することによって、眼内の圧力を低減する方法を提供する。好ましい実施形態において、組成物は、全身的に、または眼に局所的に(locality)投与され得る(例えば、局所的にtopically)、内視鏡的にまたはインプラントによって)。

40

## 【0012】

## (好ましい実施形態の詳細な説明)

5-HT<sub>2</sub>レセプターでアゴニスト活性を有するセロトニン作動性化合物が、上昇したIOPおよび緑内障を効果的に低減および制御することが発見されている。セロトニン作動性神経が、眼を刺激し[Tobinら、1988]、そして、5-HTが、ヒトの眼房水中に発見されている[Martinら、1988]。加えて、[<sup>3</sup>H]5-HTに対するレセプター結合部位が、示されており、そして、ウサギの虹彩・毛様体(ICB)において薬学的に特徴付けられている[MalloorgaおよびSugrue 1987; Chidlowら、1995]。これらの5-HT結合部位は、ウサギにおいてセカンドメ

50

ツセンジャー生成物に機能的に結合されることが示されている [Tobin および Osborne 1989; Tobinら、1988]。ヒトICBにおいて、それらの結合部位は、5-HT<sub>1A</sub> レセプターおよび5-HT<sub>2</sub> レセプターとして特徴付けられる [Barnet および Osborne 1993]。加えて、ウサギICBにおける5-HT<sub>1A</sub> レセプターおよび5-HT<sub>7</sub> レセプターについてのmRNAの存在が、報告されている [Chidlowら、1995; Osborne および Chidlow 1996]。眼におけるこれらのレセプター（特に5-HT<sub>7</sub> 亜類型）の正確な機能は、未知である。

#### 【0013】

5-HTまたは5-カルボキシアミドトリプタミン（5-CT）は、局所的に、眼の前眼房において眼内圧の上昇したウサギの眼に適用される [Meyer-Bothlingら、1993]。対照的に、局所的に適用された5-HTは、IOPを低減することが示されている [Krootillaら、1987（内視鏡的に、5-HTは、IOPを上昇させ、そして、血液房水関門の崩壊を引き起した）]。加えて、5-HT取り込みインヒビター（フルオキセチン（Prozac（登録商標））はまた、経口投与の際にヒト被験体においてIOPを上昇させ [Costagliolaら、1996]、そして、緑内障を引き起こし得る [Ahmad 1992]。しかし、5-HT、5-CTおよびフルオキセチンのIOP上昇効果に関する5-HTレセプター亜類型は、未知である。

#### 【0014】

ウサギにおいて、8-ヒドロキシDPATおよびMKC-242（5-HT<sub>1A</sub> アゴニスト）を用いて実施される研究は、これらの化合物が、IOPを低減することを示した [Osborne および Chidlow 1996; EP0771563-A2]。加えて、5-メチルウラピジル（5-HT<sub>1A</sub> アゴニスト）は、緑内障のサルにおいてIOPを低減する [Wangら、1997]。MKC-242および5-メチルウラピジルの両方は、比較的強力な 1レセプター・アンタゴニストである（ 1アンタゴニストは、ウサギ、サルおよびヒトにおいてIOPを低減することが公知である）。5-メチルウラピジルによるIOPを低減するための作用の機構は、その 1アンタゴニスト活性にあると考えられ、そして、その5-HT<sub>1A</sub> アゴニスト活性にはないと考えられている [Wangら、1998]。米国特許第5,693,654号は、IOPを低減するための5-HT<sub>1</sub> レセプター・アゴニストを開示する。WO92/20333は、緑内障の処置のための特定の5-HT<sub>1A</sub> アゴニストを開示する。

#### 【0015】

メチセルジド（5-HT<sub>2</sub> アンタゴニスト）は、ウサギにおいてIOPを低減する [Krootillaら、1987]。有意な 1アゴニスト活性もまた有するケタンセリン（5-HT<sub>2A/C</sub> アンタゴニスト）は、ウサギおよびヒトにおいてIOPを低減する [Chanら、1985; Costagliolaら、1991]。サプログレレート（Saprogerlate）（5-HT<sub>2A</sub> アゴニスト）は、ウサギにおいてIOPを低減し、ヒトにおいて局所的または経口的に投与された場合、IOPを低減する [Manoら、1995; Takenakaら、1995]。EP522226および米国特許第5,290,781号は、眼の高血圧を処置するためのケタンセリンおよびケタンセリン誘導体の使用を開示する。米国特許第5,290,781号および米国特許第5,106,555号は、IOPを低減するための特定の5-HT<sub>2</sub> アンタゴニストの使用を開示する。米国特許第5,652,272号は、IOPを減少させるためのサプログレレートを開示する。米国特許第5,538,974号は、IOPを低減するための特定の5-HT<sub>2</sub> アンタゴニストの眼科用組成物について開示する。

#### 【0016】

米国特許第5,011,846号は、緑内障を処置するための特定の5-HT<sub>3</sub> レセプター・アンタゴニストを開示する。

#### 【0017】

WO97/17345は、精神医学的障害、胃腸障害、下部尿路障害および心臓血管障害の処置について有用である5-HT<sub>4</sub> セロトニン作動性レセプターまたはアゴニスト活

10

20

30

40

50

性アンタゴニスト活性を有する特定の化合物を開示する。本明細書は、緑内障についても有用である得る化合物に言及する。

## 【0018】

本発明者は、一般式(I)を有する化合物が、5-HT<sub>2</sub>アゴニスト活性を有し、そして/または、その化合物はIOPを低減すること、緑内障を処置することにおいて有用であり得、網膜神経節細胞のための神経防護を提供し得ることを開示した。

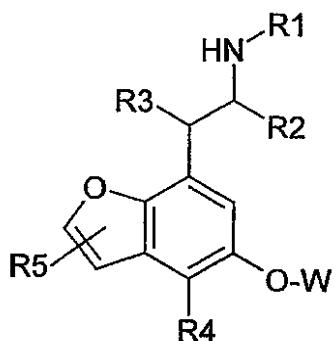
## 【0019】

(式I)

## 【0020】

## 【化5】

10



20

式Iにおいて、R<sup>1</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルであり；R<sup>2</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルであり、またはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、ともに複素環式環を完成させるための(C<sub>1</sub>H<sub>2</sub>)<sub>2</sub>～<sub>4</sub>であり得；R<sup>3</sup>は、水素、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシまたはフッ素であり；R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、ハロゲン、ニトリル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオール、トリフルオロメチル、HOによって置換されるC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルコキシから選択され、R<sup>5</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、ニトリルであり、Wは、水素またはC(=O)C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>アルキルである。

30

## 【0021】

本発明の化合物は、好ましくは以下の特性を有する：1) 5-HT<sub>2</sub>レセプターにおけるアゴニスト活性および、2) 内因性レセプターリガンドであるセロトニンよりも有意に大きい化学的安定性。

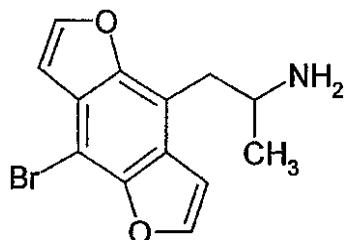
## 【0022】

Purdue UniversityのD.E.Nichollsおよび同僚は、過去10年にわたって多くのベンゾフラン-アルキルアミンおよびベンゾフラニル-アルキルアミンを開発し、5-HT<sub>2A</sub>レセプターでの親和性および有効性ならびに動物において評価されるようなそれらの幻覚性活性を示してきた。Dr.Nichollsたちは、CNS活性を有する化合物（すなわち、容易に血液脳関門を通過する）の開発に焦点をあててきた。従って、これらの公知の化合物は、上の式Iによって包含される化合物の範囲の外である。

40

## 【0023】

## 【化6】



例えば、Nicholsは、以下の構造（化合物1）を有する化合物（Park et al., 1998）を開発した。 10

## 【0024】

（化合物1）

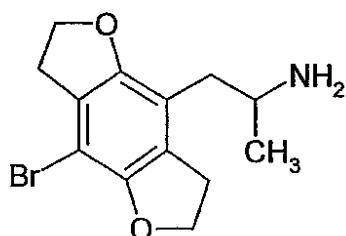
Nicholsの化合物は、5-HT<sub>2A</sub>レセプターに対して高い親和性を有すること、および薬物弁別研究において LSD に一般化されることが示されてきた。Nichols およびその同僚はまた、CNS活性についての以下（化合物2）に示されるクラスにおける化合物を研究した。

## 【0025】

（化合物2）

## 【0026】

## 【化7】



20

（Monteら、1996）。Nichols および同僚たちにより研究された化合物のいずれもが、本発明の範囲内ではない。さらに、Nicholsは、あらゆる眼の疾患、眼の高血圧または緑内障の処置のために化合物1または化合物2の使用を機論しない。化合物1および化合物2を作製することにおける目標は、CNS疾患のために有用な化合物を産生することでありまた、そのような化合物が、血液脳関門を通過する能力を必ず有鎖なければならないことであった。対照的に、本発明の化合物は、血液脳関門を通過しないが、眼の組織中に留まるよう設計される。 30

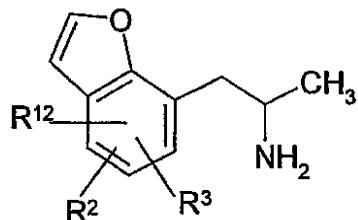
## 【0027】

Elli Lillyは、本明細書の式Iの化合物に類似する一連のベンゾフラン化合物を開発した。（WO 00/44737）。Lillyの化合物は、以下の一般式を有する：

## 【0028】

40

## 【化8】



これらの化合物は、多数の CNS 関連状態、特に 5-HT<sub>2C</sub> レセプターの活性化による肥満およびうつ病の処置のための有用性を有すると記載される。従って、これらの化合物は、脳に侵入することが望ましい。 Lilly に記載されるこの化合物のいずれもが、本発明の範囲内ではない。本発明の化合物は、脳に侵入することを避けるよう設計されるに對して、Lilly の化合物が特に、CNS 病患を処置するために血液脳関門を通過することを目的とする。

10

## 【0029】

本発明の化合物は、高極性ヒドロキシル基の存在のために、CNS に侵入しにくい傾向、または血液脳関門を通過しにくい傾向を有する。従って、本発明の化合物は、望ましくない中心的な媒介された副作用（例えば、Nichols および Lilly によって記載される CNS 活性化合物に関する副作用）を引き起こす可能性が低い。式 I の好ましい 4 - 置換 7 - (2 - アミノプロピル) - ベンゾフラン - 5 - オール化合物は、セロトニンまたは他のインドールアナログよりも大きな化学的安定性を有する。

20

## 【0030】

本発明の化合物は、公知の合成手順（例えば、WO 00 / 44737 に報告される手順）および他の周知の合成変換によって調製され得る。

## 【0031】

本発明の化合物は、全身的または局所的に（例えば、局所的、内視鏡的またはインプラントを通して）、眼に投与され得る。化合物は、好ましくは眼への送達のために局所的な眼科的処方物に組み込まれる。化合物は、眼科的に受容可能な防腐剤、界面活性剤、粘度増加剤、透過性増加剤、緩衝化剤、塩化ナトリウムおよび水と組み合わせて、水性の滅菌眼科用懸濁液または眼科用溶剤を形成し得る。眼科用溶剤処方物は、生理的に受容可能な等張性水性緩衝液中に化合物を溶解することによって調製され得る。さらに、眼科用溶剤は、眼科的に受容可能な界面活性剤を含んで、化合物を溶解するよう補助し得る。加えて、眼科用溶剤は、粘度を増加させるための薬剤（例えば、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）を含んで、結膜囊における処方物の保持を改善する。ゲル化剤もまた使用され得、ゲラン（gelan）およびキサンタンガムが挙げられるが、これらに限定されない。滅菌眼科用軟膏処方物を調製するために活性成分は、適切なビヒクル（例えば、ミネラルオイル、液体ラノリンまたは白色ワセリン）中に防腐剤と共に合わせられる。滅菌眼科用ゲル処方物は、類似の眼用調製物について公開された処方物に従って、例えば、carbopol - 940などの化合物から調製される親水性基剤中に活性成分を懸濁することによって調製され得；、防腐剤および張度剤（tonicity agent）が組み込まれ得る。

30

## 【0032】

本発明の化合物は、好ましくは局所的眼用懸濁液または眼科用溶剤として、約 5 ~ 8 の pH で処方される。化合物は、通常それらの処方物中に、0.01 重量 % ~ 5 重量 % の量で含まれるが、好ましくは 0.25 重量 % ~ 2 重量 % の量である。従って、局所的提示のために、それらの処方物の 1 ~ 2 滴が、熟練の臨床医の日常的な判断に従って 1 日あたり 1 ~ 4 回、眼の表面に送達される。

40

## 【0033】

50

化合物はまた、他のIOP低減薬剤（例えば、 $\alpha_1$ -遮断薬、プロスタグランジン、カルボニックアンヒドラーゼ阻害剤、 $\beta_2$ アゴニストおよび縮瞳薬であるが、これらに限定されない）と組み合わせて使用され得る。この化合物はまた、緑内障を処置するために有用な他の薬剤（例えば、カルシウムチャネル遮断薬およびNMDAアンタゴニストが挙げられるが、これらに限定されない）と組み合わせて使用され得る。これらの薬剤は、局所的に投与され得るが、通常は全身的に投与され得る。

## 【0034】

本明細書において開示され、かつ請求されるこの組成物および／または方法の全ては、本発明の開示の観点から、過度の実験なしに作製され得、実施され得る。本発明の組成物および方法は、好ましい実施形態の観点から記載されており、そのバリエーションが、本発明の概念、精神および範囲から離れることなく、本明細書に記載される組成物および／または方法に、そして方法の工程または工程の順序において適用され得ることは、当業者に明白である。より詳細には、化学的かつ構造的に関連する特定の薬剤が、本明細書に記載される薬剤の代わりに置換され得、同様の結果を達成することは、明白である。当業者に明白な全てのそのような置換および改変は、添付の請求項によって定義されるような本発明の精神、範囲および概念内であると考えられる。

## 【0035】

## (参考文献)

以下の参考文献は、それらが、例示的手順の詳細または本明細書に記載の例示的手順を補足他の詳細を提供する程度まで、本明細書中に参考として詳細に援用される。

## 【0036】

## 【表1】

## 米国特許

5,011,846

5,106,555

5,290,781

15 5,538,974

5,652,272

5,693,654

## 外国特許および公開された出願

EP 0771563-A2

20 EP 522226

WO 92/20333

WO 97/17345

10

20

30

40

## 【0037】

## 【表2】

## 他の出版物

- Ahmad, *Ann. Pharmacother.*, 25:436, 1992.
- Barnet and Osborne, *Exp. Eye Res.*, 57:209-216, 1993.
- Chan *et al.*, *J. Ocular Pharmacol.*, 1:137-147, 1985.
- 5 Chidlow *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 36:2238-2245, 1995. 10
- Costagliola *et al.*, *Br. J. Ophthalmol.*, 80:678, 1996.
- Costagliola *et al.*, *Ex. Eye Res.*, 52:507-510, 1991.
- Eglen *et al.*, *Trend Pharmacol. Sci.*, 18:104-107, 1997.
- Heidmann *et al.*, *J. Neurochem.*, 68:1372-1381, 1997.
- 10 Hoyer *et al.*, *Pharmacol. Rev.*, 46:157-203, 1994. 20
- Krootila *et al.*, *J. Ocular Pharmacol.*, 3:279-290, 1987.
- Mallorga and Sugrue, *Curr. Eye Res.*, 6:527-532, 1987.
- Mano *et al.*, *Invest. Ophthal. Vis. Sci.*, 36(Suppl):3322-309, 1995.
- Martin *et al.*, *Ophthalmol.*, 95:1221-1226, 1988.
- 15 Martin *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.*, 19:2-4, 1998. 30
- Meyer-Bothling *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 34:3035-3042, 1993.
- Osborne and Chidlow, *Ophthalmologica*, 210:308-314, 1996.
- Takenaka *et al.*, *Invest Ophthal. Vis. Sci.*, 36(Suppl):3390-377, 1995.
- Tobin *et al.*, *J. Neurosci.*, 8:3713-3721, 1988.
- 20 Tobin and Osborne, *J. Neurochem.*, 53:686-601, 1989.
- Wang *et al.*, *Curr. Eye Res.*, 16:679-775, 1997. 40
- Wang *et al.*, *Invest. Ophthal. Vis. Sci.*, 39(Suppl):2236-488, 1998.
- Zifa and Fillion, *Pharmacol. Rev.*, 44:401-458, 1992.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/38908																		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>																				
IPC(7) : A 61K 31/34; C07D 307/81, 307/82 US CL : 514/469;549/462,471 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>																				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/469-549/462,471																				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE, WEST, USPATFULL																				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>																				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
Y	WO 00/44737 A1 (ELI LILY AND COMPANY) 03 AUGUST 2000 (03/08/2000) whole document and compounds of formula 1.	1-6																		
Y	US 5,539,974 A1 (OGAWA et al.) 23 July 1996 (23/07/1996) column 7 and 8 lines 30-68 and 1-68, ophthalmic composition compositions.	1-21																		
X	Database CAPLUS on STN, AN 1984:68106, GRINEV et al. "Synthesis of 4,5-dihydroxy-7-(2-(2-aminopropyl)- and 4,5, dihydroxy-7-(2-phenyl-2-aminoethyl)benzofuran derivatives", abstract, 1983.	1-3																		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.																		
<table border="0"> <tr> <td>* Special categories of cited documents:</td> <td>"T"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"X"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"Y"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"&amp;"</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents:	"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	"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	"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)	"&"	document member of the same patent family	"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		
* Special categories of cited documents:	"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																		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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																		
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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																		
"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)	"&"	document member of the same patent family																		
"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																				
Date of the actual completion of the international search <u>03 February 2003 (03.02.2003)</u>	Date of mailing of the international search report <u>04 MAR 2003</u>																			
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer <i>Felicia D. Roberts for Alan Roman</i> Telephone No. 703-308-1235																			

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/46	A 6 1 K 47/46	
A 6 1 P 27/06	A 6 1 P 27/06	
C 0 7 D 307/82	C 0 7 D 307/82	
C 0 7 D 307/83	C 0 7 D 307/83	
C 0 7 D 307/84	C 0 7 D 307/84	

(81)指定国 EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),AE,A  
G,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU  
,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,  
SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

F ターム(参考) 4C037 PA01 PA03 QA02 QA04 QA08  
4C076 AA11 AA22 BB24 CC10 EE31G EE56Q FF17 FF63  
4C084 AA19 MA02 MA16 MA23 MA58 NA05 ZA33  
4C086 AA01 AA02 AA03 BA06 MA01 MA02 MA04 MA17 MA23 MA58  
NA05 NA14 ZA33