

(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
2020年10月22日(22.10.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/213693 A1

(51) 国際特許分類:

A61P 27/02 (2006.01) *A61K 9/08* (2006.01)
A61P 27/10 (2006.01) *A61K 31/385* (2006.01)
C07D 339/04 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)

NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2020/016774

(22) 国際出願日:

2020年4月16日(16.04.2020)

(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 2019-078798 2019年4月17日(17.04.2019) JP

(71) 出願人: 参天製薬株式会社(SANTEN PHARMA-
CEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5308552 大阪
府大阪市北区大深町4番20号 Osaka (JP).

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

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(72) 発明者: 加藤 雅智 (KATO, Masatomo);
〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16
参天製薬株式会社内 Nara (JP). 小田 知子(ODA,
Tomoko); 〒6300101 奈良県生駒市高山町89
16-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). ▲高
▼岡 慎治(TAKAOKA, Shinji); 〒5308552 大阪
府大阪市北区大深町4-20 参天製薬株式会
社内 Osaka (JP). 本田 崇宏(HONDA, Takahiro);
〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16
参天製薬株式会社内 Nara (JP). 畑 竜也(HATA,
Tatsuya); 〒6300101 奈良県生駒市高山町89
16-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP).

(74) 代理人: 山尾 憲人, 外 (YAMAO, Norihito 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, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,

(54) Title: LIPOIC ACID PRODRUG

(54) 発明の名称: リポ酸プロドラッグ

(57) Abstract: The present disclosure provides a therapeutic or prophylactic agent for an ophthalmic disease such as presbyopia, said agent comprising, as an active ingredient, a lipoic acid prodrug having a specific structure.

(57) 要約: 本開示は、所定の構造を有するリポ酸プロドラッグを有効成分として含有する、老視等の眼疾患の治療又は予防剤を提供する。



WO 2020/213693 A1

明 細 書

発明の名称： リポ酸プロドラッグ

技術分野

[0001] 本発明は、リポ酸プロドラッグ、およびリポ酸プロドラッグを有効成分として含有する老視等の眼疾患の治療または予防剤に関する。

背景技術

[0002] 老視は、40歳頃から始まる目の老化現象の一つで、俗に老眼とも呼ばれ、非特許文献1によれば、加齢に伴って調節幅が減退する病態（Age-Related Loss of Accommodation）である疾患と定義される。近くのものや遠くのものを見てピントが合うためには、目に入ってきた光が水晶体を通るときに適切に屈折されることが必要であり、そのため、水晶体の近くに位置する毛様体筋の収縮など目には水晶体の厚さを調節する機能が備わっている。遠近調節反応に関与する眼球組織は、水晶体、チン小帯、水晶体嚢、および毛様体筋が含まれる。しかし、老化によって毛様体筋の機能が低下したり、水晶体の弾性（或いは、粘弾性）が低下、つまり、水晶体が硬化したりすると、水晶体の厚さを調節することが困難になり、ものを見た時にピントがうまく合わなくなる。この状態が老視である。

[0003] 特許文献1では、リポ酸がマウスの水晶体の弾性を向上して老視を治療し得る実験結果を開示しており、またいくつかのリポ酸誘導体（プロドラッグ）の合成例も開示している。その開示されるプロドラッグの一つのリポ酸コリンエステル（別名、EVO6、UNR844）は、点眼剤として米国で臨床開発が進められている。ここで、リポ酸コリンエステルは生体内でリポ酸に代謝され、これが活性代謝物として作用する。しかしながら、老視患者の状態は多様であり、それに応じて治療剤を適宜選択できるよう、眼疾患治療剤の種類の増加は依然として強く望まれている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第2010／147957号パンフレット

非特許文献

[0005] 非特許文献1：あたらしい眼科、Vol. 28、No. 7、985－988、2011

[0006] 本明細書において引用する先行技術文献の開示は全て、参照することにより、本明細書に組み込まれる。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

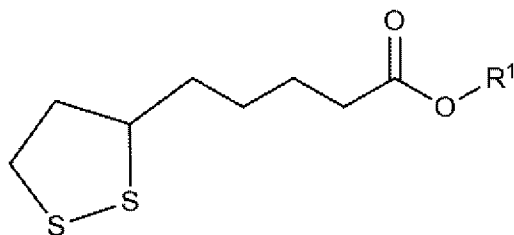
[0007] 老視の新たな治療または予防手段を見出すことは非常に興味深い課題である。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者等は、上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、上記特許文献1で見出されたりポ酸の老視への治療効果について、リポ酸のカルボン酸部分を種々変更したプロドラッグの効果を検討したところ、意外にも、臨床開発が進められている上記のリポ酸コリンエステルと比較して水晶体の弾性をより顕著に向上させる所定の構造のエステル型プロドラッグを見出し、本開示の発明に至った。また、本発明者等はこれら所定の構造を有するリポ酸プロドラッグが、水晶体への高移行性を示すことも見出した。具体的に本開示は以下の発明の態様を提供する。

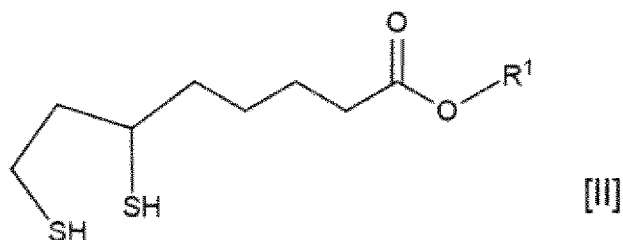
[0009] 〔1〕 式〔I〕および／または式〔II〕：

[化1]



[II]

[化2]



[各式中、

R¹は、

同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）のR²で置換されていてもよいC₂₋₈アルケニル、

同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）のR²で置換されていてもよいC₂₋₈アルキニル、

同一または異なった1または2個の4～7員の飽和ヘテロ単環基で置換されているC₁₋₄アルキル（ここで、該飽和ヘテロ単環基は、炭素原子と、N、OおよびS（O）₀₋₂から選択された同一または異なった1～3個のヘテロ原子を含んでいて、かつ、同一または異なった1～4個（例えば1～3個、1～2個、または1個）のR³で置換されていてもよい）、または

同一または異なった1または2個の9～10員の二環式縮合ヘテロ環基で置換されているC₁₋₄アルキル（ここで、該二環式縮合ヘテロ環基は、炭素原子と、N、OおよびS（O）₀₋₂から選択された同一または異なった1～4個のヘテロ原子を含んでいて、かつ、同一または異なった1～4個（例えば1～3個、1～2個、または1個）のR³で置換されていてもよい）であり；

R²は、各々独立して、-OH、ハロ、またはC₁₋₃アルコキシであり；

R³は、各々独立して、-OH、ハロ、同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）のR⁴で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、または同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ま

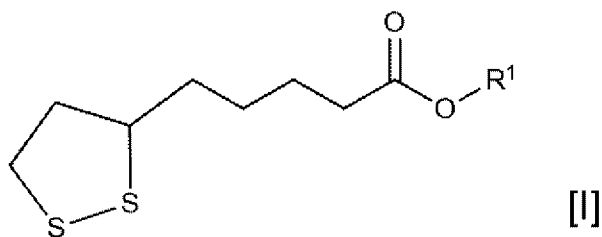
しくは1個)の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシであり；

R^4 は、各々独立して、 $-OH$ 、またはハロである]

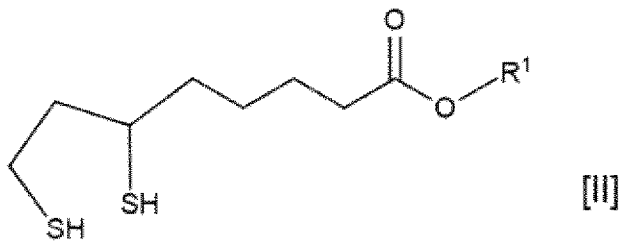
の化合物または医薬的に許容されるその塩を有効成分として含有する、老視の治療または予防のための剤／組成物。

[0010]〔2〕 式〔1〕および／または式〔11〕：

[化3]



[化4]



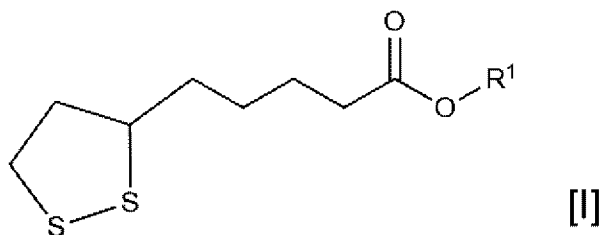
[各式中、 R^1 は〔1〕と同義である]

の化合物または医薬的に許容されるその塩を有効成分として含有する、水晶体の弾性の低下を伴う眼疾患の治療または予防のための剤／組成物。

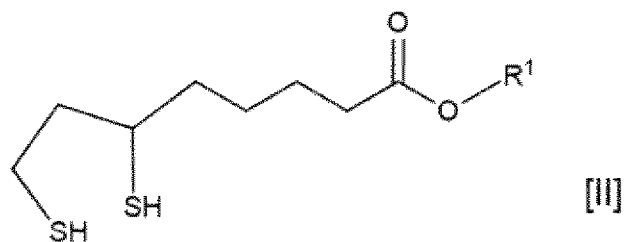
[0011]〔3〕 該眼疾患が眼の調節力の低下を伴う眼疾患である、〔2〕に記載の剤／組成物。

[0012]〔4〕 式〔1〕および／または式〔11〕：

[化5]



[化6]



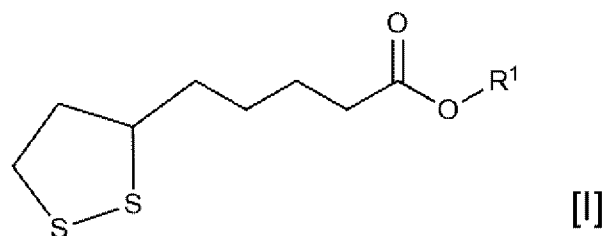
[各式中、R¹は〔１〕と同義である]

の化合物または医薬的に許容されるその塩を有効成分として含有する、眼の調節力の低下を伴う眼疾患の治療または予防のための剤／組成物。

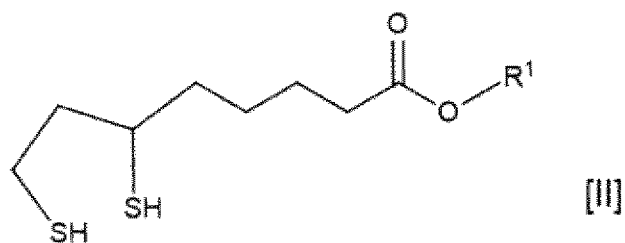
[0013] 〔５〕 該眼疾患が老視である、〔２〕～〔４〕のいずれか一項に記載の剤／組成物。

[0014] 〔６〕 式〔１〕および／または式〔１１〕：

[化7]



[化8]

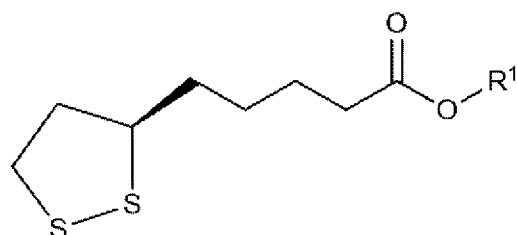


[各式中、R¹は〔１〕と同義である]

の化合物または医薬的に許容されるその塩を含有する、水晶体高移行性組成物。

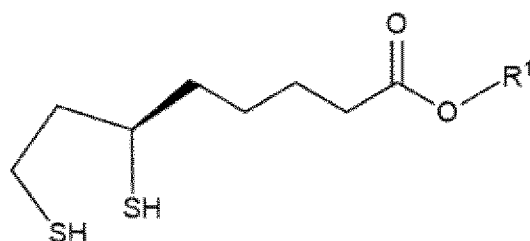
[0015] 〔７〕 式〔１－a〕および／または式〔１１－a〕：

[化9]



[I-a]

[化10]



[II-a]

[各式中、 R^1 は〔1〕と同義である]

の化合物または医薬的に許容されるその塩を有効成分として含有する、〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載の剤／組成物。

[0016] 〔8〕 R^1 が、

同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^2 で置換されていてもよい C_{2-8} アルケニル、

同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^2 で置換されていてもよい C_{2-8} アルキニル、または、

— $(CH_2)_{1-4}$ —4～7員の飽和ヘテロ単環基（ここで、該飽和ヘテロ単環基は、炭素原子と、N、OおよびS(O)₀₋₂から選択された同一または異なった1～3個のヘテロ原子を含んでいて、かつ、同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^3 で置換されていてもよい）であり；

R^2 が、各々独立して、—OH、ハロ、または C_{1-3} アルコキシであり；

R^3 が、各々独立して、—OH、ハロ、同一または異なった1～4個（好ま

しくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個)の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、または同一または異なった1～4個(好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個)の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシであり;

R^4 が、各々独立して、 $-OH$ 、またはハロである

〔1〕～〔7〕のいずれか一項に記載の剤/組成物。

[0017] 〔9〕 R^1 が、

同一または異なった1～4個(好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個)の R^2 で置換されていてもよい C_{2-8} アルケニル、または、

同一または異なった1～4個(好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個)の R^2 で置換されていてもよい C_{2-8} アルキニルであり;

R^2 が、各々独立して、 $-OH$ 、ハロ、または C_{1-3} アルコキシである、

〔1〕～〔8〕のいずれか一項に記載の剤/組成物。

[0018] 〔10〕 R^1 が、同一または異なった1または2個の4～7員の飽和ヘテロ単環基で置換されている C_{1-4} アルキル(ここで、該飽和ヘテロ単環基は、炭素原子と、N、OおよびS(O)₀₋₂から選択された同一または異なった1～3個のヘテロ原子を含んでいて、かつ、同一または異なった1～4個(例えば1～3個、1～2個、または1個)の R^3 で置換されていてもよい)であり;

R^3 が、各々独立して、 $-OH$ 、ハロ、同一または異なった1～4個(好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個)の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、または同一または異なった1～4個(好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個)の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシであり;

R^4 が、各々独立して、 $-OH$ 、またはハロである、

〔1〕～〔8〕のいずれか一項に記載の剤/組成物。

[0019] [11] R^1 が、同一または異なった1または2個の9～10員の二環式縮合ヘテロ環基で置換されている C_{1-4} アルキル（ここで、該二環式縮合ヘテロ環基は、炭素原子と、N、OおよびS(O)₀₋₂から選択された同一または異なった1～4個のヘテロ原子を含んでいて、かつ、同一または異なった1～4個（例えば1～3個、1～2個、または1個）の R^3 で置換されていてもよい）；

R^3 が、各々独立して、-OH、ハロ、同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、または同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシであり；

R^4 が、各々独立して、-OH、またはハロである、

[1]～[8]のいずれか一項に記載の剤／組成物。

[0020] [12] R^1 が、 $-(CH_2)_{1-4}-4\sim7$ 員の飽和ヘテロ単環基（ここで、該飽和ヘテロ単環基は、炭素原子と、N、OおよびS(O)₀₋₂から選択された同一または異なった1～3個のヘテロ原子を含んでいて、かつ、同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^3 で置換されていてもよい）であり；

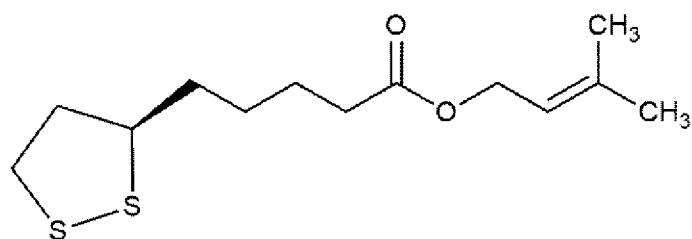
R^3 が、-OH、ハロ、同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、または同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシであり；

R^4 が、各々独立して、-OH、またはハロである、

[1]～[8]および[10]のいずれか一項に記載の剤／組成物。

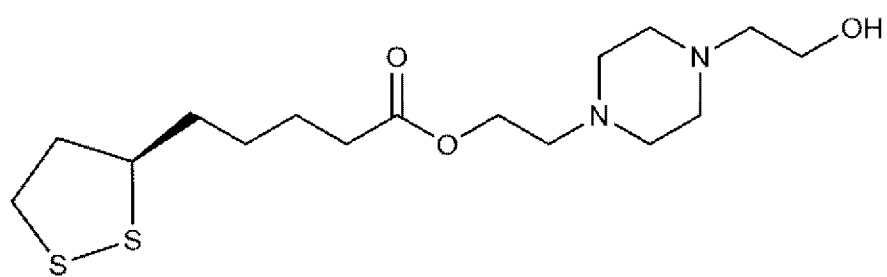
[0021] [13] 下記から選択される化合物または医薬的に許容されるその塩を有効成分として含有する、[1]～[12]のいずれか一項に記載の剤／組成物。

[化11]



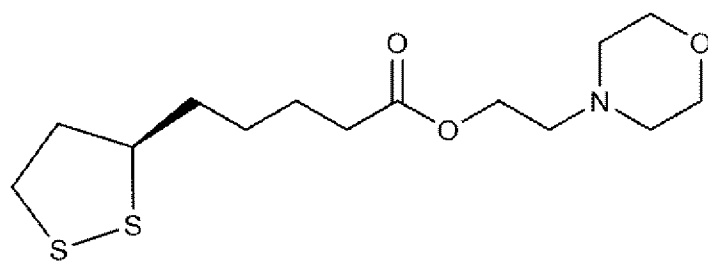
、

[化12]



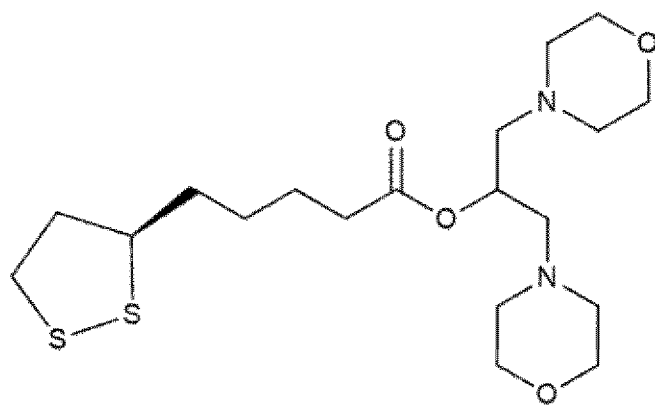
、

[化13]



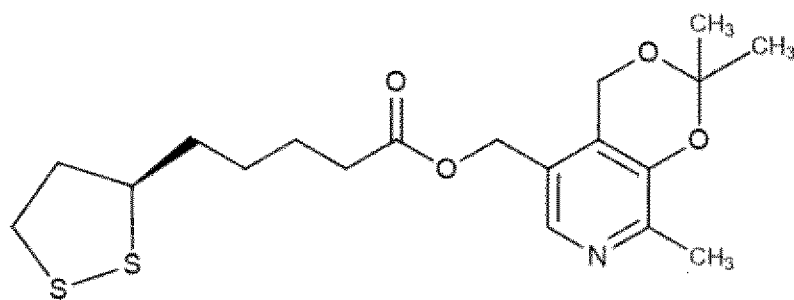
、

[化14]



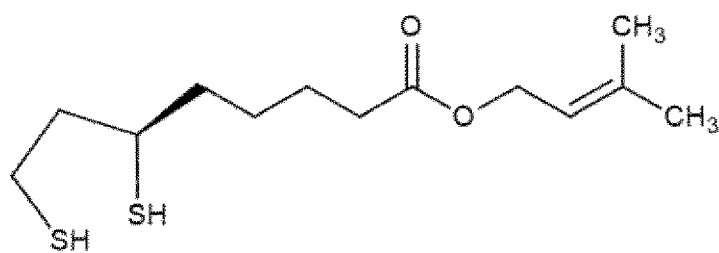
、

[化15]



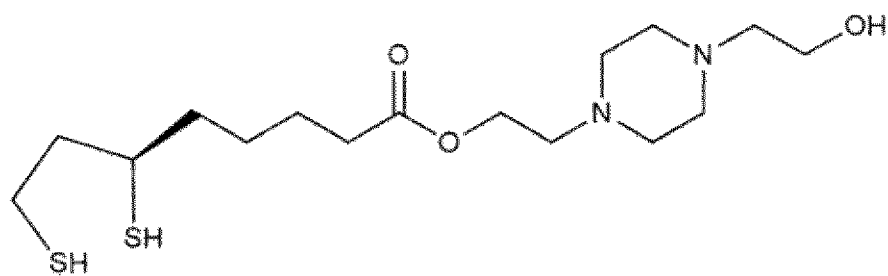
、

[化16]



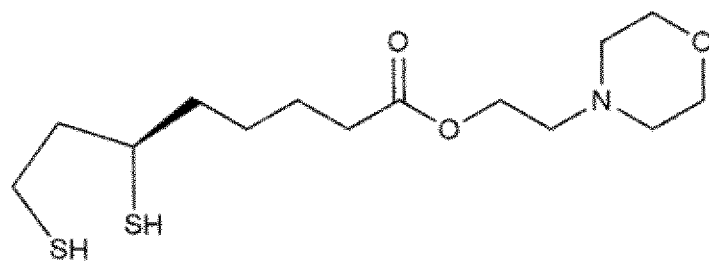
、

[化17]



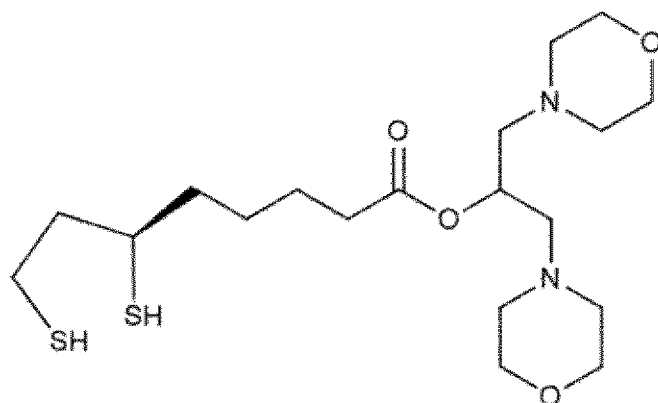
、

[化18]



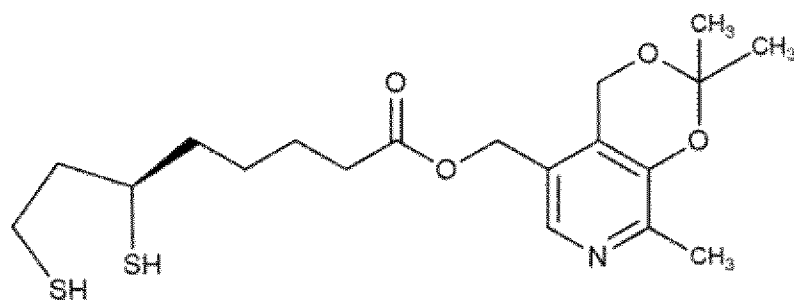
、

[化19]



、および

[化20]



。

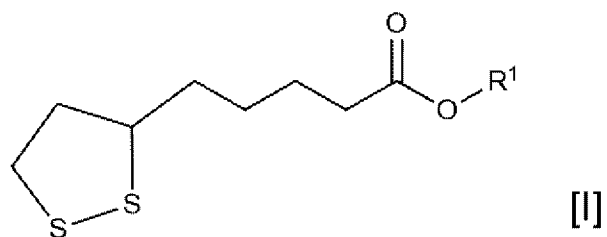
[0022] [14] 眼投与される、[1]～[13]のいずれか一項に記載の剤／組成物。

[0023] [15] 点眼剤または眼軟膏である、[1]～[14]のいずれか一項に記載の剤／組成物。

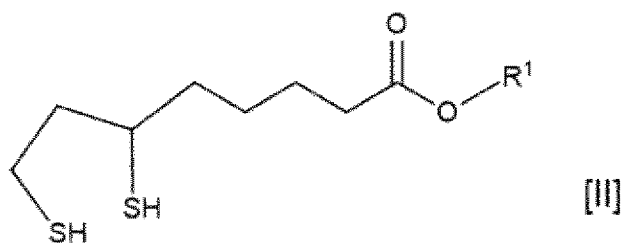
[0024] [16] 該有効成分の含有量が0.00001～10% (w/v) である、[1]～[15]のいずれか一項に記載の剤／組成物。

[0025] [17] 老視、水晶体の弾性の低下を伴う眼疾患、または目の調節力の低下を伴う眼疾患の治療または予防のための剤／組成物の製造における、式[1]または式[11]：

[化21]



[化22]

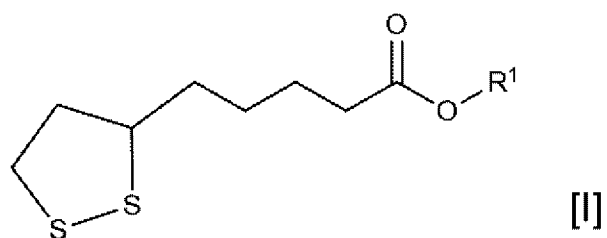


[各式中、R¹は〔1〕と同義である]

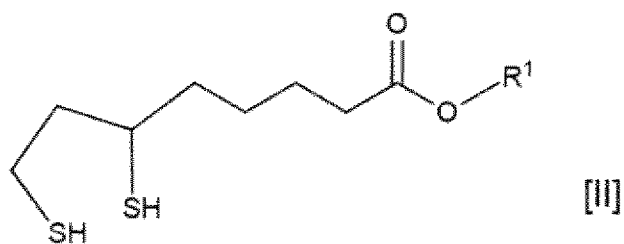
の化合物または医薬的に許容されるその塩の使用。

[0026] 〔18〕 老視、水晶体の弾性の低下を伴う眼疾患、または眼の調節力の低下を伴う眼疾患の治療または予防における使用のための、式〔I〕または式〔II〕：

[化23]



[化24]

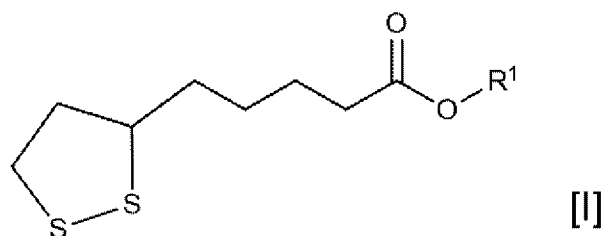


[各式中、R¹は〔1〕と同義である]

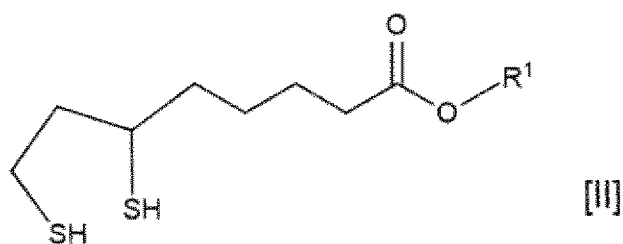
の化合物またはその医薬的に許容される塩。

[0027] [19] 老視、水晶体の弾性の低下を伴う眼疾患、または眼の調節力の低下を伴う眼疾患を治療または予防するための方法であって、その治療または予防を必要とする対象に有効量の式 [I] および／または式 [II] :

[化25]



[化26]

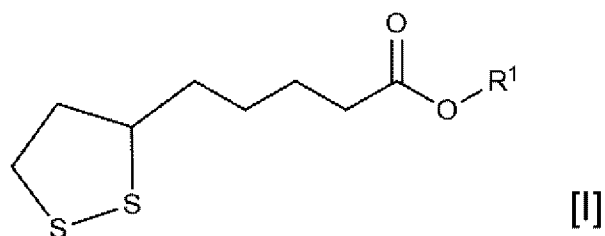


[各式中、R¹は [1] と同義である]

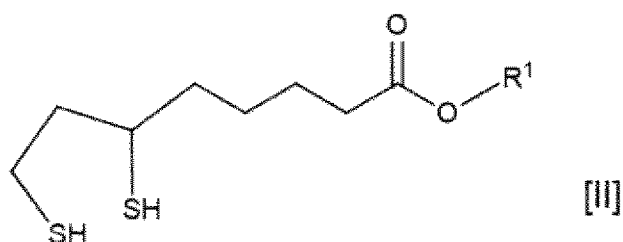
の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む方法。

[0028] [20] リポ酸のプロドラッグとしての使用のための、式 [I] または式 [II] :

[化27]



[化28]

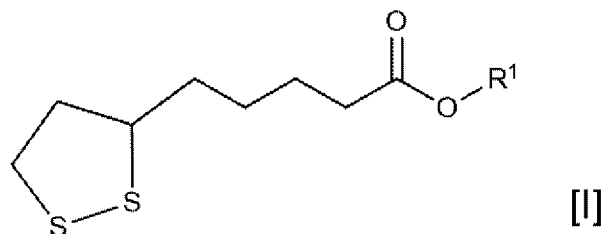


[各式中、R¹は〔1〕と同義である]

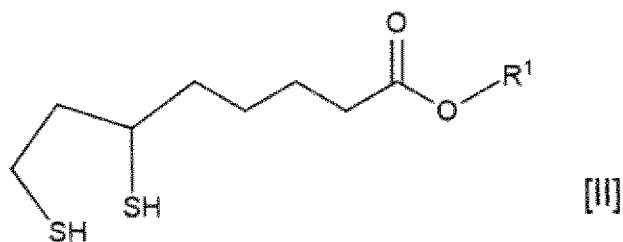
の化合物またはその医薬的に許容される塩。

[0029] 〔2 1〕 リポ酸を式〔I〕または式〔I I〕：

[化29]



[化30]

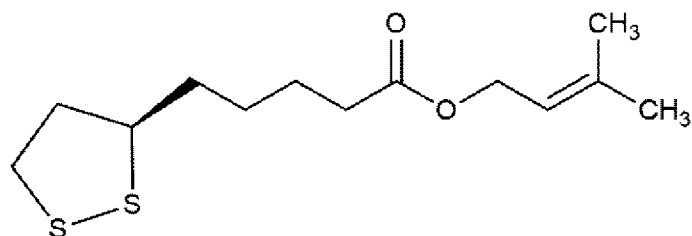


[各式中、R¹は〔1〕と同義である]

の化合物またはその医薬的に許容される塩とすることによる、リポ酸の水晶体への移行性を向上させる方法。

[0030] 〔2 2〕

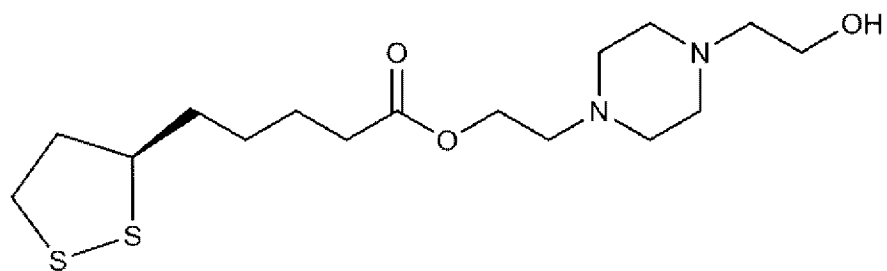
[化31]



である化合物または医薬的に許容されるその塩。

[0031] 〔2 3〕

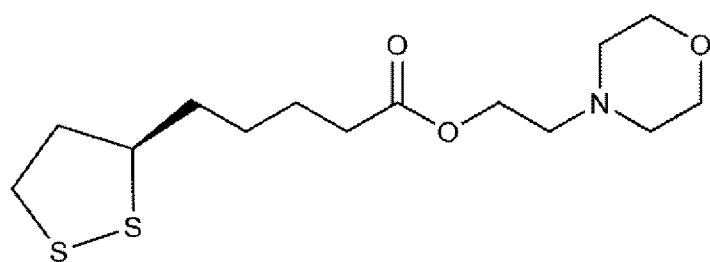
[化32]



である化合物または医薬的に許容されるその塩。

[0032] [2 4]

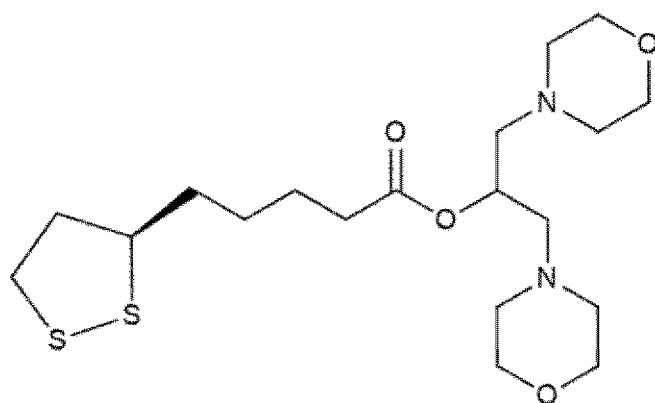
[化33]



である化合物または医薬的に許容されるその塩。

[0033] [2 5]

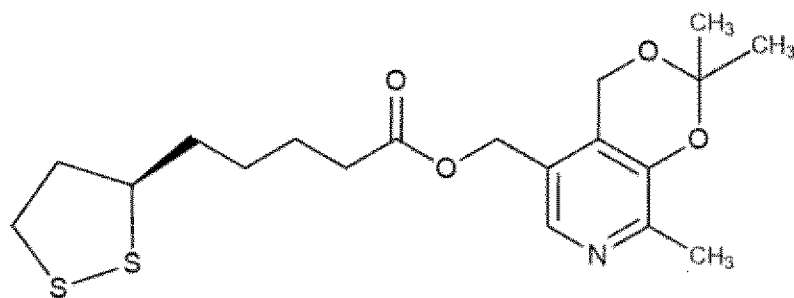
[化34]



である化合物または医薬的に許容されるその塩。

[0034] [2 6]

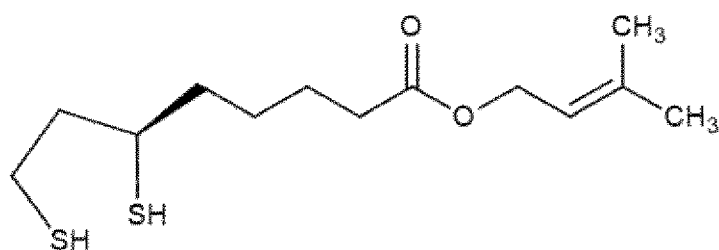
[化35]



である化合物または医薬的に許容されるその塩。

[0035] [2 7]

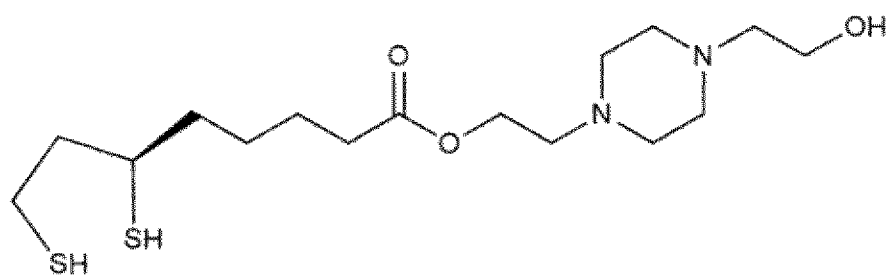
[化36]



である化合物または医薬的に許容されるその塩。

[0036] [2 8]

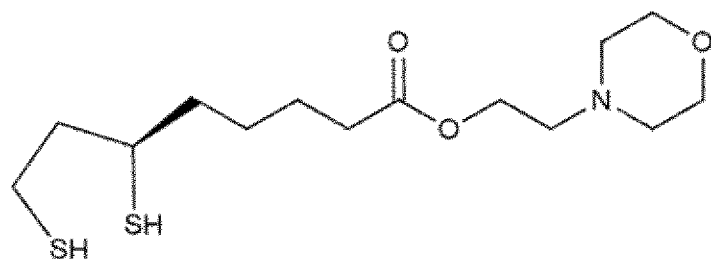
[化37]



である化合物または医薬的に許容されるその塩。

[0037] [2 9]

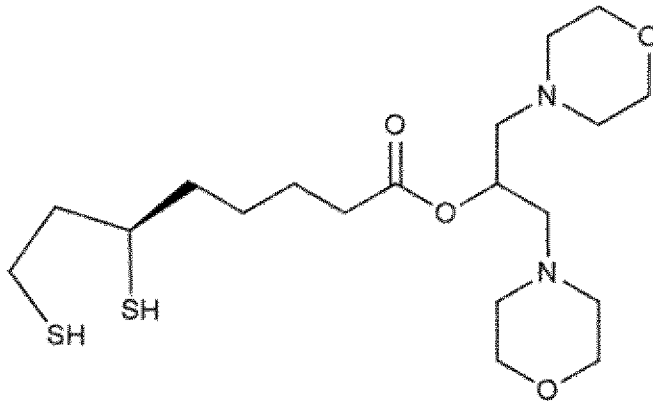
[化38]



である化合物または医薬的に許容されるその塩。

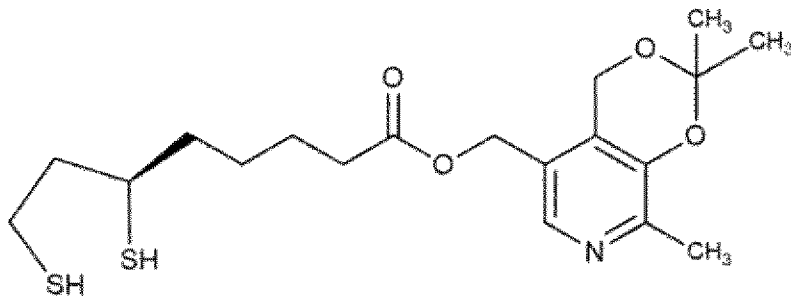
[0038] [3 0]

[化39]



[0039] [3 1]

[化40]



である化合物または医薬的に許容されるその塩。

[0040] 前記〔1〕から〔31〕の各構成は、任意に2以上を選択して組み合わせることができる。

発明の効果

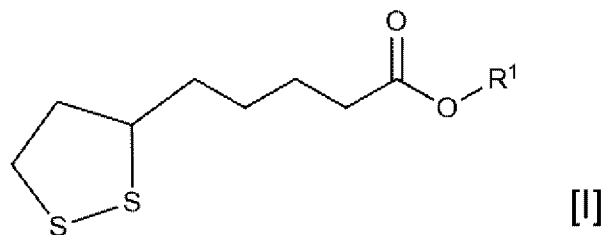
[0041] 本開示の組成物は、水晶体の厚さ調節に重要な水晶体の弾性を向上することができ、よって老視等の眼疾患の治療または予防に有用である。

発明を実施するための形態

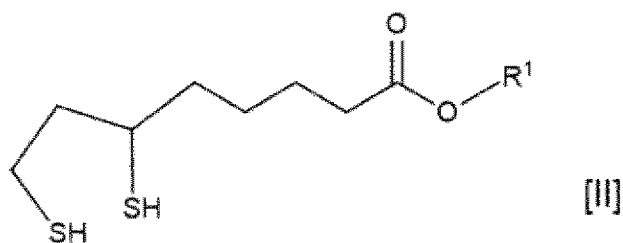
[0042] 以下、本発明の実施形態について詳細に説明する。

[0043] 本開示は式〔1〕または式〔11〕：

[化41]



[化42]



[各式中、

R¹は、

同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）のR²で置換されていてもよいC₂₋₈アルケニル、

同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）のR²で置換されていてもよいC₂₋₈アルキニル、

同一または異なった1または2個の4～7員の飽和ヘテロ単環基で置換されているC₁₋₄アルキル（ここで、該飽和ヘテロ単環基は、炭素原子と、N、OおよびS（O）₀₋₂から選択された同一または異なった1～3個のヘテロ原子を含んでいて、かつ、同一または異なった1～4個（例えば1～3個、1～2個、または1個）のR³で置換されていてもよい）、または

同一または異なった1または2個の9～10員の二環式縮合ヘテロ環基で置換されているC₁₋₄アルキル（ここで、該二環式縮合ヘテロ環基は、炭素原子と、N、OおよびS（O）₀₋₂から選択された同一または異なった1～4個のヘテロ原子を含んでいて、かつ、同一または異なった1～4個（例えば1

～3個、1～2個、または1個)の R^3 で置換されていてもよい)；

R^2 は、各々独立して、 $-OH$ 、ハロ、または C_{1-3} アルコキシであり；

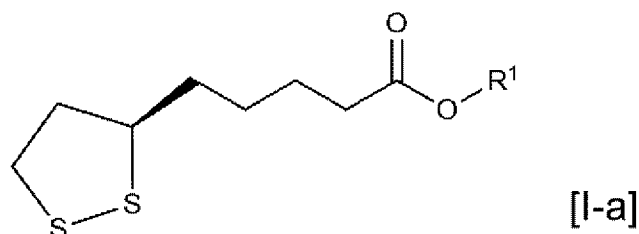
R^3 は、各々独立して、 $-OH$ 、ハロ、同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、または同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシであり；

R^4 は、各々独立して、 $-OH$ 、またはハロである]

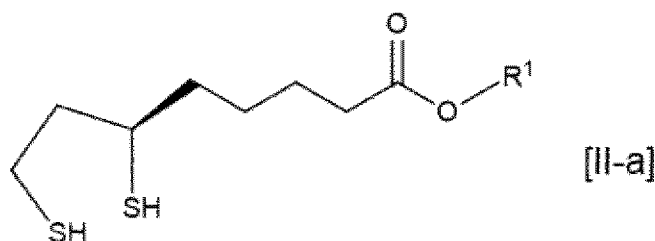
のリポ酸プロドラッグまたはその医薬的に許容される塩（以下、「本発明の化合物」と称することがある）を提供する。

[0044] 本発明の化合物の1つの実施形態として、式[I-a]または式[II-a]：

[化43]



[化44]



[各式中、 R^1 は上記式[I]と同義である]

の化合物またはその医薬的に許容される塩が挙げられる。

[0045] 本発明の化合物の1つの実施形態において、

R^1 が、

同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1

～2個、さらにより好ましくは1個)の R^2 で置換されていてもよい C_{2-8} アルケニル(例えば、 C_{3-7} アルケニル、 C_{4-6} アルケニル、 C_5 アルケニル)

、

同一または異なった1～4個(好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個)の R^2 で置換されていてもよい C_{2-8} アルキニル(例えば、 C_{3-7} アルキニル、 C_{4-6} アルキニル、 C_5 アルキニル)

、または、

— $(CH_2)_{1-4}$ —4～7員の飽和ヘテロ単環基(ここで、該飽和ヘテロ単環基は、炭素原子と、N、OおよびS(O_{0-2})から選択された同一または異なった1～3個のヘテロ原子を含んでいて、かつ、同一または異なった1～4個(好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個)の R^3 で置換されていてもよい)であり；

R^2 が、各々独立して、—OH、ハロ、または C_{1-3} アルコキシであり；

R^3 が、各々独立して、—OH、ハロ、同一または異なった1～4個(好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個)の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、または同一または異なった1～4個(好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個)の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシであり；

R^4 が、各々独立して、—OH、またはハロである。

[0046] 本発明の化合物の1つの実施形態において、

R^1 が、

同一または異なった1～4個(好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個)の R^2 で置換されていてもよい C_{2-8} アルケニル(例えば、 C_{3-7} アルケニル、 C_{4-6} アルケニル、 C_5 アルケニル)

、または、

同一または異なった1～4個(好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個)の R^2 で置換されていてもよい C_{2-8} アルキニル(例えば、 C_{3-7} アルキニル、 C_{4-6} アルキニル、 C_5 アルキニル)

であり；

R^2 が、各々独立して、 $-OH$ 、ハロ、または C_{1-3} アルコキシである。

[0047] 本発明の化合物の1つの実施形態において、

R^1 が、

同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^2 で置換されていてもよい C_{2-8} アルケニル（例えば、 C_{3-7} アルケニル、 C_{4-6} アルケニル、 C_5 アルケニル）であり；

R^2 が、各々独立して、 $-OH$ 、ハロ、または C_{1-3} アルコキシである。

[0048] 本発明の化合物の1つの実施形態において、

R^1 が、

同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^2 で置換されていてもよい C_{2-8} アルキニル（例えば、 C_{3-7} アルキニル、 C_{4-6} アルキニル、 C_5 アルキニル）であり；

R^2 が、各々独立して、 $-OH$ 、ハロ、または C_{1-3} アルコキシである。

[0049] 本発明の化合物の1つの実施形態において、

R^1 が、同一または異なった1または2個の4～7員の飽和ヘテロ単環基で置換されている C_{1-4} アルキル（ここで、該飽和ヘテロ単環基は、炭素原子と、 N 、 O および $S(O)_{0-2}$ から選択された同一または異なった1～3個のヘテロ原子を含んでいて、かつ、同一または異なった1～4個（例えば1～3個、1～2個、または1個）の R^3 で置換されていてもよい）であり；

R^3 が、各々独立して、 $-OH$ 、ハロ、同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、または同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシであり；

R^4 が、各々独立して、 $-OH$ 、またはハロである。

[0050] 本発明の化合物の1つの実施形態において、

R^1 が、同一または異なった1または2個の4～7員の飽和ヘテロ単環基で置換されている C_{1-4} アルキル（ここで、該飽和ヘテロ単環基は、ピペラジニル（例えば1-ピペラジニル）およびモルホリニル（例えば4-モルホリニル）から選択され、かつ、同一または異なった1～4個（例えば1～3個、1～2個、または1個）の R^3 で置換されていてもよい）であり；

R^3 が、各々独立して、 $-OH$ 、ハロ、同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、または同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシであり；

R^4 が、各々独立して、 $-OH$ 、またはハロである。

[0051] 本発明の化合物の1つの実施形態において、

R^1 が、同一または異なった1または2個（好ましくは1個）の9～10員の二環式縮合ヘテロ環基で置換されている C_{1-4} アルキル（ここで、該二環式縮合ヘテロ環基は、炭素原子と、 N 、 O および $S(O)_{0-2}$ から選択された同一または異なった1～4個のヘテロ原子を含んでいて、かつ、同一または異なった1～4個（例えば1～3個、1～2個、または1個）の R^3 で置換されていてもよい）；

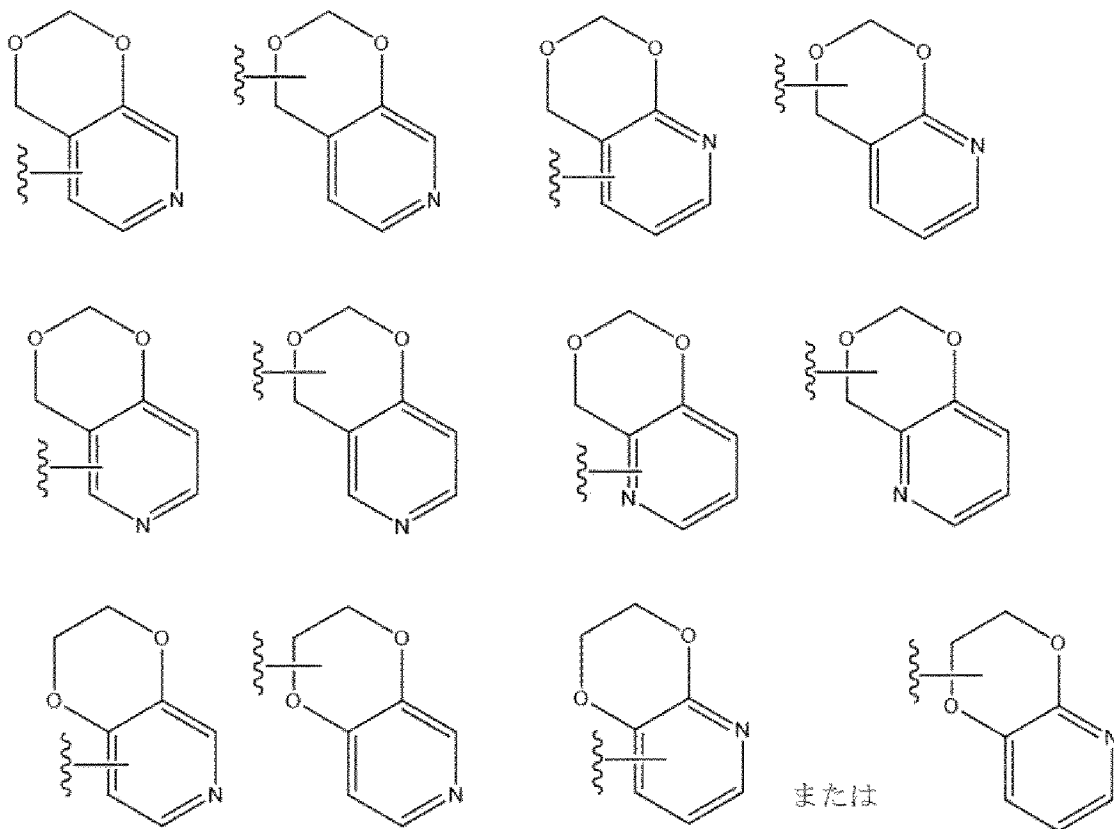
R^3 が、各々独立して、 $-OH$ 、ハロ、同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、または同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシであり；

R^4 が、各々独立して、 $-OH$ 、またはハロである。

[0052] 本発明の化合物の1つの実施形態において、

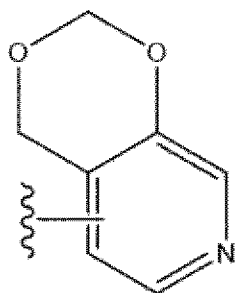
R^1 が、同一または異なった1または2個（好ましくは1個）の9～10員の二環式縮合ヘテロ環基で置換されている C_{1-4} アルキル（ここで、該二環式

縮合ヘテロ環基は、



であり、好ましくは

[化45]



であり、かつ、同一または異なった1～4個（例えば1～3個、1～2個、または1個）の R^3 で置換されていてもよい）；

R^3 が、各々独立して、 $-OH$ 、ハロ、同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、または同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシであり；

R^4 が、各々独立して、 $-OH$ 、またはハロである。

[0053] 本発明の化合物の1つの実施形態において、

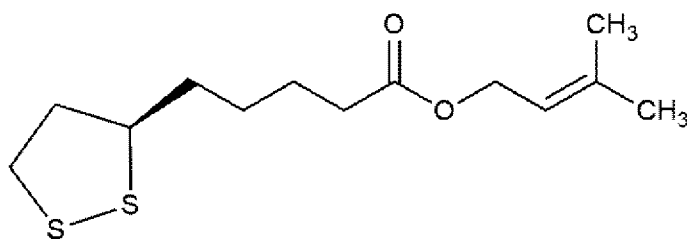
R^1 が、 $-(CH_2)_{1-4}-4 \sim 7$ 員の飽和ヘテロ単環基（ここで、該飽和ヘテロ単環基は、炭素原子と、 N 、 O および $S(O)_{0-2}$ から選択された同一または異なった1～3個のヘテロ原子を含んでいて（例えば、該飽和ヘテロ単環基はピペラジニル（例えば1-ピペラジニル）およびモルホリニル（例えば4-モルホリニル）から選択され）、かつ、同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^3 で置換されている）であり；

R^3 が、 $-OH$ 、ハロ、同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^4 で置換されている）もよい C_{1-3} アルキル、または同一または異なった1～4個（好ましくは1～3個、さらに好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個）の R^4 で置換されている）もよい C_{1-3} アルコキシであり；

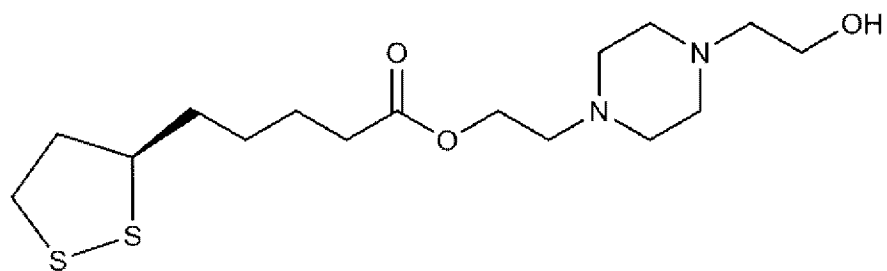
R^4 が、各々独立して、 $-OH$ 、またはハロである。

[0054] 本発明の化合物の1つの実施形態として、下記から選択される化合物または医薬的に許容されるその塩が挙げられる。

[化46]

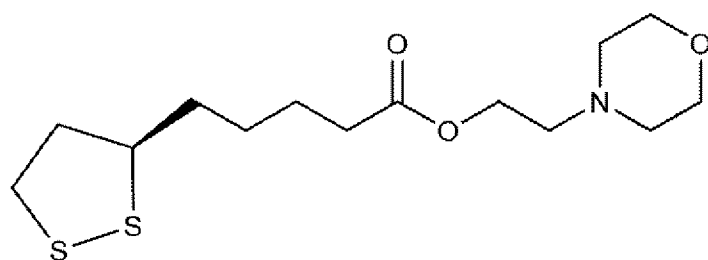


[化47]



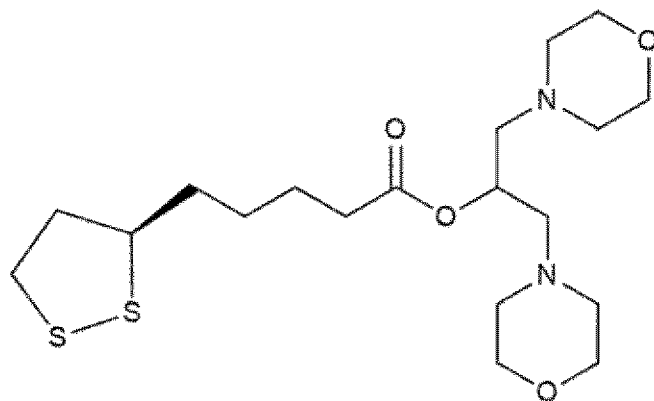
—

[化48]



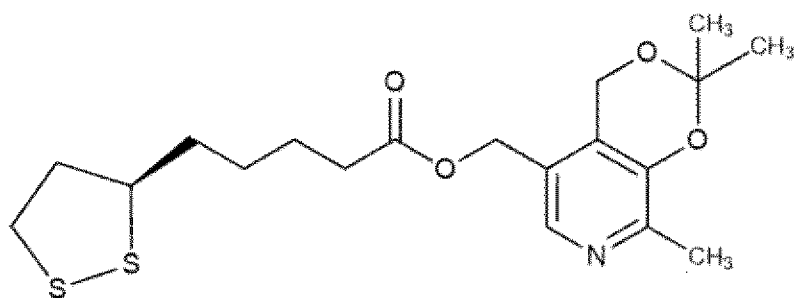
1

[化49]

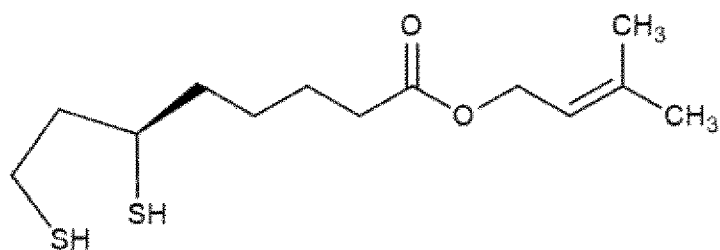


—

[化50]

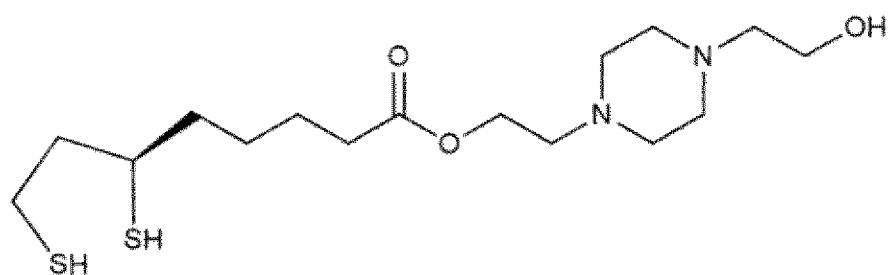


[化51]



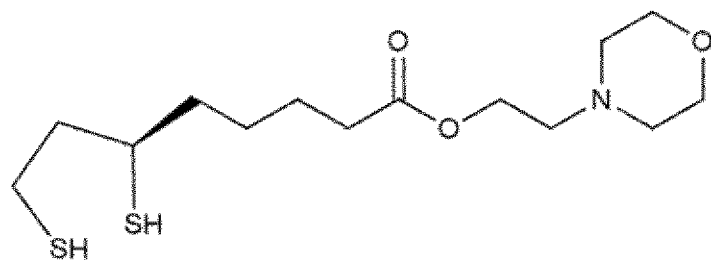
、

[化52]



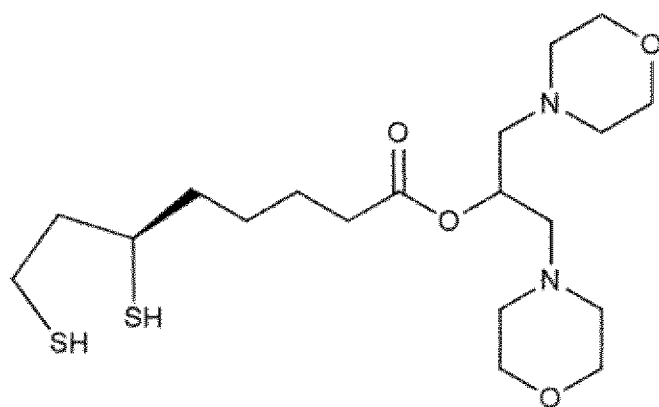
、

[化53]



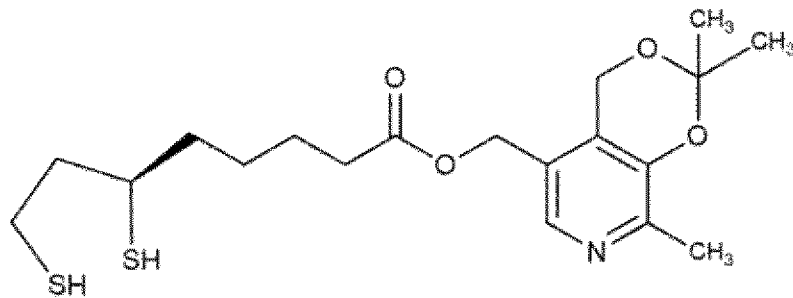
、

[化54]



、および

[化55]



。

[0055] 上記の通り、本発明の化合物は、式〔Ⅰ〕で表させるように、1, 2-ジチオラン環を有するリポ酸プロドラッグまたはその医薬的に許容される塩であってもよく、生体内で相互に変換され得ることから、式〔ⅠⅠ〕で表させるように、その1, 2-ジチオラン環が開環した1, 3-プロパンジチオール構造を有するリポ酸プロドラッグまたはその医薬的に許容される塩であってもよい。

[0056] さらに本開示は上記式〔Ⅰ〕および／または上記式〔ⅠⅠ〕のリポ酸プロドラッグまたはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する剤／組成物（以下、「本発明の剤／組成物」と称することがある）を提供する。本発明の化合物／剤／組成物は老視を治療または予防するために使用されうる。本発明の化合物／剤／組成物は水晶体の弾性を向上するために使用されうる。さらに本発明の化合物／剤／組成物は眼の調節力を向上するために使用されうる。さらに、本発明の化合物はリポ酸と比較して水晶体へ高移行性であり得るため、水晶体高移行性リポ酸プロドラッグとして使用され得る。本発明の剤／組成物は活性代謝物であるリポ酸を水晶体に効率的に送達するために使用されうる。

[0057] 本開示において、「リポ酸プロドラッグ」とは、生体内で代謝されて活性代謝物リポ酸を産生する蓋然性が高い化合物を意味し、実際に生体内で活性代謝物リポ酸が産生されていることを確認されてもよいが、確認されなくてもよい。例えば、リポ酸のカルボン酸部分がエステルによってプロドラッグ

となっているものが挙げられる。

[0058] 本開示において、「 C_{2-8} アルケニル」とは、炭素数2～8の直鎖状または分枝鎖状の少なくとも1個の二重結合を有する炭化水素基を意味する。 C_{2-8} アルケニルの例として、炭素数3～7のアルケニル(C_{3-7} アルケニル)、炭素数4～6のアルケニル(C_{4-6} アルケニル)、炭素数5のアルケニル(C_5 アルケニル)が挙げられる。「 C_{2-8} アルケニル」の具体的な例として、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-エチルビニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1, 2-ジメチル-1-プロペニル、1, 2-ジメチル-2-プロペニル、1-エチル-1-プロペニル、1-エチル-2-プロペニル、1-メチル-1-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-イソプロピルビニル、2, 4-ペンタジエニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2, 4-ヘキサジエニル、1-メチル-1-ペンテニル、3, 3-ジメチルブテニル(すなわち、3, 3-ジメチルブト-1-エンイル)等が挙げられる。

[0059] 本開示において、「 C_{2-8} アルキニル」とは炭素数2～8の直鎖状または分枝鎖状の少なくとも1個の三重結合を有する炭化水素基を意味する。 C_{2-8} アルキニルの例として、炭素数3～7のアルキニル(C_{3-7} アルキニル)、炭素数4～6のアルキニル(C_{4-6} アルキニル)、炭素数5のアルキニル(C_5 アルキニル)が挙げられる。「 C_{2-8} アルキニル」の具体的な例として、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、イソプロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-1-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、2-メチル-2-プロピニル、1-エチルエチニル、3, 3-ジメチルブチニル等が挙げられる。

[0060] 本開示において、「ハロ」とはフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを

意味する。

- [0061] 本開示において、「 C_{1-3} アルコキシ」とは、炭素数1～3個の直鎖又は分枝鎖アルコキシを意味する。「 C_{1-3} アルコキシ」の例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシが挙げられる。
- [0062] 本開示において、「 C_{1-4} アルキル」とは、炭素数1～4個の直鎖又は分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味する。「 C_{1-4} アルキル」の例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、および *t*-ブチルが挙げられる。
- [0063] 本開示において、「 C_{1-3} アルキル」とは、炭素数1～3個の直鎖又は分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味する。「 C_{1-3} アルキル」の例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルが挙げられる。
- [0064] 本開示において、「4～7員の飽和ヘテロ単環基」（「 $-(CH_2)_{1-4}-$ 4～7員の飽和ヘテロ単環基」における「4～7員の飽和ヘテロ単環基」を含む）とは、炭素原子と、N、OおよびS（O）₀₋₂から選択された同一または異なった1～3個（好ましくは1～2個）のヘテロ原子を含んでいて、環を構成する原子数が4～7個（好ましくは5～7個、さらに好ましくは6個）である単環の飽和ヘテロ環基を意味する。該「4～7員の飽和ヘテロ単環基」の結合手は、環を構成する炭素原子および窒素原子のいずれであってもよい。該「4～7員の飽和ヘテロ単環基」の例として、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル（例えば1-ピペラジニル）、アゼパニル、モルホリニル（例えば4-モルホリニル）、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、チアニル、およびジオキソチアニルが挙げられる。好ましい4～7員の飽和ヘテロ単環基の例として、ピペラジニル（例えば1-ピペラジニル）およびモルホリニル（例えば4-モルホリニル）が挙げられる。
- [0065] 「 $-(CH_2)_{1-4}-$ 4～7員の飽和ヘテロ単環基」の例として、 $-(CH_2)_{1-4}-$ 4～7員の飽和ヘテロ単環基、 $-(CH_2)_2-$ 4～7員の飽和ヘテロ単環

基、 $-(CH_2)_3-$ 4～7員の飽和ヘテロ単環基、 $-(CH_2)_4-$ 4～7員の飽和ヘテロ単環基が挙げられる。

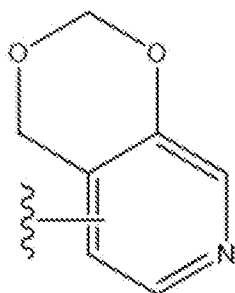
[0066] 本開示において、「9～10員の二環式縮合ヘテロ環基」とは、炭素原子と、N、OおよびS (O)₀₋₂から選択された同一または異なった1～4個（例えば1～3個、1～2個、または1個）のヘテロ原子を含んでいて、環を構成する原子数が9～10個（好ましくは10個）である、二環式縮合環を意味する。該「9～10員の二環式縮合ヘテロ環基」の結合手は、環を構成する炭素原子および窒素原子のいずれであってもよい。

該「9～10員の二環式縮合ヘテロ環基」の例として、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンゾピラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾキサジアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジン、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、ジヒドロベンゾフリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロベンゾチエニルが挙げられる。

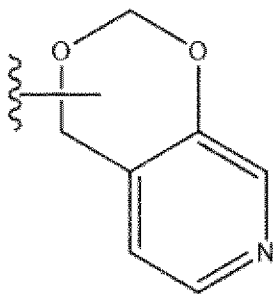
該「9～10員の二環式縮合ヘテロ環基」の別の例として、下記式の基が挙げられる。

下記式において環を横切る結合手は、「基」が該環における置換可能な位置で結合することを意味する。

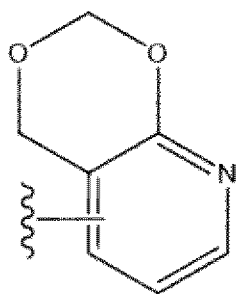
[化56]



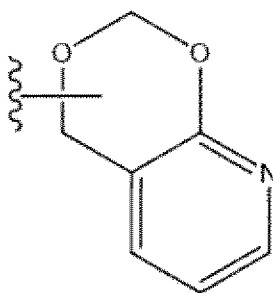
[化57]



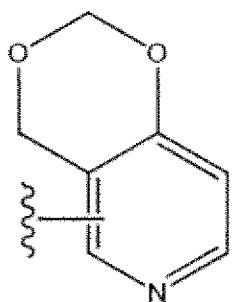
[化58]



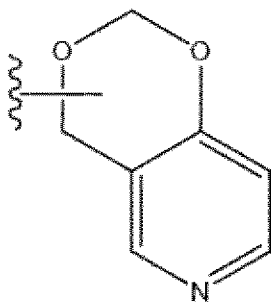
[化59]



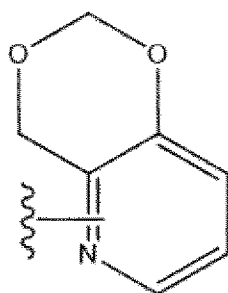
[化60]



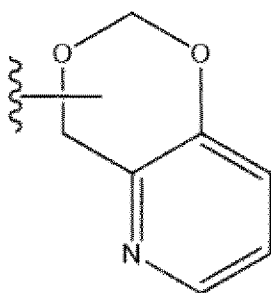
[化61]



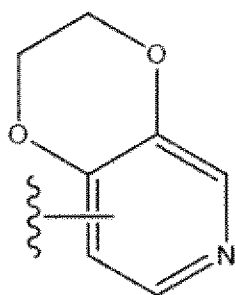
[化62]



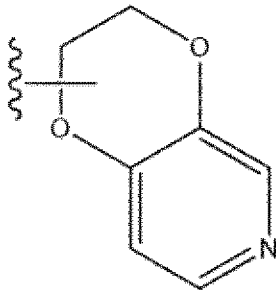
[化63]



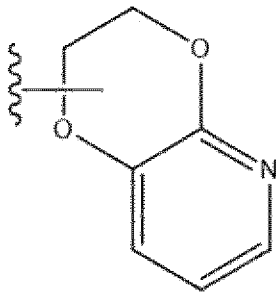
[化64]



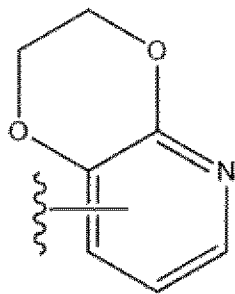
[化65]



[化66]



[化67]



[0067] 本発明の化合物において、「医薬的に許容される塩」は、医薬的に許容される塩であれば特に制限されない。例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、安息香酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等の有機酸塩；ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；およびトリエチルアミン塩、グアニジン塩等の有機アミン塩等が挙げられ、好ましくは、ナトリウム塩、カリウム塩が挙げられ

る。

[0068] 本開示において、本発明の化合物は、水和物または溶媒和物の形態をとってもよい。

本発明の剤／組成物には単一種類のまたは複数種類の本発明の化合物が含まれていてもよい。

[0069] 本発明の剤／組成物における本発明の化合物の含有量（本発明の化合物が複数含まれる場合にはその総含有量）は、特に制限されず、投与形態等によって、広範囲から選択されうる。

[0070] 例えば、本発明の剤／組成物における本発明の化合物の含有量は0.00001～10%（w/v）であり、好ましくは0.0001～5%（w/v）であり、より好ましくは0.001～3%（w/v）であり、さらにより好ましくは0.003～2%（w/v）、さらにより好ましくは0.01～2%（w/v）、特に好ましくは0.03～1.5%（w/v）、さらに好ましくは0.03～0.5%（w/v）、またさらに好ましくは0.03～0.3%（w/v）である。当該含有量の下限値の例として0.00001%（w/v）、好ましい例として0.0001%（w/v）、より好ましい例として0.001%（w/v）、さらにより好ましい例として0.003%（w/v）、特に好ましい例として0.01%（w/v）、さらにより好ましい例として0.02%（w/v）、さらに特に好ましい例として0.03%（w/v）が挙げられる。当該含有量の上限値の例として10%（w/v）、好ましい例として5%（w/v）、より好ましい例として3%（w/v）、特に好ましい例として2%（w/v）、さらに特に好ましい例として1.5%（w/v）、さらに好ましい例として1%（w/v）が挙げられる。特に、眼刺激性抑制の観点からは、当該含有量の上限値は、1.5%（w/v）が好ましく、0.3%（w/v）がより好ましく、0.1%（w/v）がさらにより好ましい。当該含有量の好ましい範囲は、上記の下限値の例および上限値の例の組み合わせにより示されうる。

[0071] さらに例えば、本発明の剤／組成物における本発明の化合物の含有量は0

、0.0001～10% (w/w) であり、好ましくは0.0001～5% (w/w) であり、より好ましくは0.001～3% (w/w) であり、さらにより好ましくは0.003～2% (w/w) 、さらにより好ましくは0.01～2% (w/w) 、特に好ましくは0.03～1.5% (w/w) 、さらに好ましくは0.03～0.5% (w/w) 、またさらにより好ましくは0.03～0.3% (w/w) である。当該含有量の下限値の例として0.00001% (w/w) 、好ましい例として0.0001% (w/w) 、より好ましい例として0.001% (w/w) 、さらにより好ましい例として0.0003% (w/w) 、特に好ましい例として0.01% (w/w) 、さらにより好ましい例として0.02% (w/w) 、さらに特に好ましい例として0.03% (w/w) が挙げられる。当該含有量の上限値の例として10% (w/w) 、好ましい例として5% (w/w) 、より好ましい例として3% (w/w) 、特に好ましい例として2% (w/w) 、さらに特に好ましい例として1.5% (w/w) 、さらに好ましい例として1% (w/w) が挙げられる。特に、眼刺激性抑制の観点からは、当該含有量の上限値は、1.5% (w/w) が好ましく、0.3% (w/w) がより好ましく、0.1% (w/w) がさらにより好ましい。当該含有量の好ましい範囲は、上記の下限値の例および上限値の例の組み合わせにより示されうる。

[0072] 本開示において「% (w/v)」は、薬剤100mL中に含まれる有効成分（本発明の化合物）や添加物（界面活性剤等）の質量（g）を意味する。例えば、本発明の化合物0.01% (w/v) とは、薬剤100mL中に含まれる本発明の化合物が0.01gであることを意味する。

[0073] 本開示において「% (w/w)」は、薬剤100g中に含まれる有効成分（本発明の化合物）や添加物（界面活性剤等）の質量（g）を意味する。例えば、本発明の化合物0.01% (w/w) とは、薬剤100g中に含まれる本発明の化合物が0.01gであることを意味する。

[0074] 本発明の化合物が、塩または水和物もしくは溶媒和物（塩の水和物または溶媒和物を含む）の形態である場合、薬剤における本発明の化合物の含有量

は、薬剤中に配合された当該塩または水和物もしくは溶媒和物（塩の水和物または溶媒和物を含む）の質量であっても、リポ酸プロドラッグのフリー体として換算された質量であってもよいが、リポ酸プロドラッグのフリー体として換算された質量であることが好ましい。

[0075] 本開示において「老視」とは、医師または専門家に用いられる一般的な基準に基づいて老視と判断される症状／疾患を意味する。例えば老視の診断基準として、「両眼検査で近見視力の低下を自覚症状として有しかつ両眼生活視力（日常生活と同じ条件で測定した両眼遠見視力）で40cm視力が0.4未満である」（臨床的老視）および／または「自覚症状の有無に関係なく片眼完全矯正下（片眼の矯正視力（少数視力）が1.0以上）で調節力が2.5ジオプター未満である」（医学的老視）が挙げられる。ただし、アコモドメーター等を有さない場合には簡便法として40cm視力が0.4未満を用いてもよい。

[0076] 本開示において「水晶体の弾性の低下を伴う眼疾患」とは、眼科分野において水晶体の弾性の低下を伴うと考えられている眼疾患を意味し、例えば老視（例えば加齢による老視）、および薬剤等により誘発された水晶体硬化が挙げられる。

[0077] 本開示において「眼の調節力」とは、遠見時および／または近見時に自動的にピントを合わす眼の機能を意味する。「眼の調節力の低下を伴う眼疾患」とは眼科分野において眼の調節力の低下を伴うと考えられている眼疾患を意味し、例えば老視（例えば加齢による老視）、薬剤等により誘発された水晶体硬化、および長時間の近方視により誘発された調節力低下が挙げられる。

[0078] 本発明の剤／組成物の効果は、例えば「眼の調節力」の向上として評価されうる。

眼の調節力はジオプター（D）として測定され、次の式（1）により求ることができる。

$$\text{ジオプター（D）} = 1 / \text{近点距離（m）} \quad (\text{式1})$$

[0079] 一般に、眼の調節力は10歳では10ジオプター以上あるが、その後徐々に低下して、約45歳で約3ジオプターに低下し、約60歳でほとんど失われる。約3ジオプターにまで低下すると日常生活において近距離（約30cm）に焦点を合わせにくくなるため、老視の自覚症状が現れる。

[0080] 本発明の剤／組成物の効果は、例えば「視力」の向上として評価されうる。

視力は、近見視力（裸眼、遠見矯正下、矯正）として測定され、少数視力、分数視力、logMARより求めることができる。

[0081] 一般に、近見視力は約40cmを規定しており、0.4未満にまで低下すると近くのものを見る際に困難をきたし、老視の自覚症状が現れる。本発明の剤／組成物は近見視力（例えば遠見矯正下近見視力）を改善するために使用されうる。

[0082] 本発明の剤／組成物は、処置後、1年以内、好ましくは6ヶ月以内、より好ましくは1ヶ月以内、さらに好ましくは1週間以内、またさらに好ましくは1日以内に効果を発揮しうる。また、一度効果を発揮したら、1日後、好ましくは1週間後、より好ましくは1ヵ月後、さらに好ましくは6ヵ月後、特に好ましくは1年後、またさらに好ましくは3年後まで持続して効果を発揮しうる。

[0083] 本発明の剤／組成物は、例えば、眼の調節力を少なくとも約0.5ジオプター（好ましくは少なくとも約1ジオプター、より好ましくは少なくとも約1.5ジオプター、さらに好ましくは少なくとも約2ジオプター、さらにより好ましくは少なくとも約3ジオプター、またさらに好ましくは少なくとも約4ジオプター、特に好ましくは少なくとも約5ジオプター、さらに特に好ましくは少なくとも約10ジオプター）増加させるように投与されることができる。

[0084] 本発明の剤／組成物は、例えば、遠見矯正下近見視力（distance-corrected near visual acuities（DCNVA））を少なくとも0.5logMAR程度（好ましくは少なくとも1.0logMAR程度、より好ましくは少な

くとも1.5 logMAR程度、さらに好ましくは2.0 logMAR程度、もっと好ましくは3.0 logMAR程度、殊更美好ましくは4.0 logMAR程度、特に好ましくは5.0 logMAR程度、さらに特に好ましくは6.0 logMAR程度)改善させるように投与されることができる。遠見矯正下近見視力は、一般に遠見視力を ≤ 0.0 logMAR(少数視力1.0以上)に矯正して測定した近見視力のことをいう。

[0085] 本発明の剤/組成物は、例えば、眼の調節力が、少なくとも約0.5ジオプター(好ましくは少なくとも約1ジオプター、より好ましくは少なくとも約1.5ジオプター、さらに好ましくは少なくとも約2ジオプター、もっと好ましくは少なくとも約3ジオプター、殊更美好ましくは少なくとも約4ジオプター、特に好ましくは少なくとも約5ジオプター、さらに特に好ましくは少なくとも約10ジオプター)にまで回復するように投与されることができる。

[0086] 本発明の剤/組成物は、例えば、遠見矯正下近見視力(distance-corrected near visual acuities (DCNVA))を少なくとも0.5 logMAR程度(好ましくは少なくとも1.0 logMAR程度、より好ましくは少なくとも1.5 logMAR程度、さらに好ましくは2.0 logMAR程度、もっと好ましくは3.0 logMAR程度、殊更美好ましくは4.0 logMAR程度、特に好ましくは5.0 logMAR程度、さらに特に好ましくは6.0 logMAR程度)にまで回復させるように投与されることができる。

[0087] 本開示において老視の治療または予防には、水晶体の弾性を向上させること、水晶体の厚さの調節機能を改善すること、および/または目の調節力を改善することが含まれる。

[0088] 上述のとおり、一般に老視の自覚症状が現れるのは約45歳であるものの、加齢による眼の調節力の低下は十代から進行している。本発明の剤/組成物は老視の自覚症状が現れてから使用されてもよく、老視の自覚症状が現れる前に老視の進行を防止するおよび/または遅らせるために使用されてもよ

い。

[0089] 本開示において、「リポ酸の水晶体への移行性」とは、本発明の化合物を体内に投与（好ましくは、点眼投与）した場合における、リポ酸が水晶体内に送達される容易さをいう。「水晶体高移行性」とは、リポ酸と比較して、体内に投与（好ましくは、点眼投与）した場合のリポ酸の水晶体への移行性が高いことを意味する。「水晶体高移行性」であるどうかを試験する方法は特に限定されないが、例えば、下記の動態試験 1 や動態試験 2 により評価することができる。

[0090] 本発明の剤／組成物の投与対象は、ウシおよびブタ等の家畜、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、およびヒトを含む哺乳類であり、好ましくはヒトである。

[0091] 本開示において「治療」および「予防」には、疾患を治療することおよび疾患を予防することに加え、疾患の症状を緩和する、疾患の進行を遅らせる、疾患の症状を抑制する、および疾患の症状の改善を誘発することを含み得る。

[0092] 本発明の剤／組成物の投与経路は、経口であっても非経口（例えば眼、鼻、皮膚、粘膜、注射等）であってよい。本発明の剤／組成物は、低眼刺激性であり得、本発明の薬剤の効果がより優れる観点から、眼投与が好ましい。本発明の剤／組成物は、有効成分を例えば 1 以上の医薬的に許容される添加物と混合して、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の経口剤、或いは点眼剤、眼軟膏、注射剤、坐剤、経鼻剤等の非経口剤の形態に、当該技術分野における通常の方法で調製されうる。本発明の剤／組成物の好ましい製剤形として点眼剤および眼軟膏が挙げられる。

[0093] 本発明の剤／組成物に含まれうる医薬的に許容される添加物は、特に限定されず、投与経路、製剤形等に従って適宜選択されうる。当該医薬的に許容される添加物の例としては、例えば、界面活性剤、緩衝剤、等張化剤、安定化剤、防腐剤、抗酸化剤、粘稠化剤、溶解補助剤、懸濁化剤、基剤、溶剤、pH 調整剤、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、保存剤、抗酸化

剤、着色剤、甘味剤等が挙げられる。

[0094] 本発明の剤／組成物が点眼剤の場合には、使用されうる添加物の例として、界面活性剤、緩衝剤、等張化剤、安定化剤、防腐剤、抗酸化剤、粘稠化剤、溶剤、pH調整剤等が挙げられる。

[0095] 界面活性剤の例として、カチオン性界面活性化剤、アニオン性界面活性化剤、非イオン性界面活性化剤等が挙げられる。

[0096] 本発明の剤／組成物に界面活性化剤を配合する場合の界面活性化剤の含有量は、界面活性化剤の種類などにより適宜調整することができるが、例えば、0.01～1% (w/v) が好ましい。

[0097] 緩衝剤の例として、リン酸又はその塩等が挙げられ、これらの水和物又は溶媒和物であってもよい。

[0098] リン酸又はその塩としては、リン酸、リン酸三ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素ナトリウム（リン酸水素二ナトリウム）等が挙げられ、これらの水和物であってもよい。

[0099] 本発明の剤／組成物に緩衝剤を配合する場合の緩衝剤の含有量は、緩衝剤の種類などにより適宜調整することができるが、例えば、0.001～10% (w/v) が好ましく、0.01～5% (w/v) がより好ましい。緩衝剤を2種以上一緒に用いてもよい。

[0100] 等張化剤の例として、イオン性等張化剤や非イオン性等張化剤等が挙げられる。イオン性等張化剤としては、塩化ナトリウム等が挙げられる。

[0101] 本発明の剤／組成物に等張化剤を配合する場合の等張化剤の含有量は、等張化剤の種類などにより適宜調整することができるが、例えば、0.001～10% (w/v) が好ましく、0.01%～5% (w/v) がより好ましい。

[0102] 粘稠化剤の例として、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が挙げられる。

[0103] 本発明の剤／組成物に粘稠化剤を配合する場合の粘稠化剤の含有量は、粘稠化剤の種類などにより適宜調整することができるが、例えば、0.001

～5% (w/v) が好ましく、0.01%～3% (w/v) がより好ましい。
。

[0104] 本発明の剤／組成物が水性製剤（例えば点眼剤）である場合には、その pH は、4～8 が好ましく、5～7 がより好ましい。

[0105] 溶剤の例として、例えば、水、生理食塩水等が挙げられる。

[0106] 本発明の剤／組成物が水性製剤（例えば点眼剤）である場合の例として、本発明の化合物、水、ならびにピルビン酸エチル、リン酸水素ナトリウム一水和物 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{H}_2\text{O}$)、リン酸水素二ナトリウム (Na_2HPO_4)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、 NaCl 、ポリオキシル35ひまし油、安息香酸ベンジル、およびその混合から選択される添加物を含有する水性製剤が挙げられる。前記「その混合」とは当該列記された特定の添加物の任意の組み合わせを意味する。

[0107] 本願において「有効量」は、疾患の症状における患者利益を提供するために必要な有効成分の量である。

[0108] 本発明の剤／組成物の用法・用量は、所望の薬効を奏するのに十分な用法・用量であれば特に制限はなく、疾患の症状、患者の年齢や体重、薬剤の剤形等に応じて適宜選択できる。

例えば、点眼剤の場合、1回量1～5滴、好ましくは1～3滴、より好ましくは1～2滴、特に好ましくは1滴を、1日1～4回、好ましくは1日1～3回、より好ましくは1日1～2回、特に好ましくは1日1回を、毎日～1週間毎に点眼投与することができる。ここで、1滴は、通常、約0.01～約0.1 mLであり、好ましくは、約0.015～約0.07 mLであり、より好ましくは、約0.02～約0.05 mLであり、特に好ましくは約0.03 mLである。

[0109] 1つの実施形態において、本発明の薬剤は、老視、水晶体の弾性の低下を伴う眼疾患、または目の調節力の低下を伴う眼疾患に対し、（例えばEVO6や他のリポ酸プロドラッグと比べて）即効性でありうる。本発明の薬剤の投与期間は医師または専門家により決定されうるが、1つの実施形態におい

て、本発明の薬剤は点眼剤（例えば溶液、エマルション、懸濁剤）および眼軟膏等の眼投与剤であって、少なくとも2日間、少なくとも3日間、少なくとも7日間、少なくとも10日間継続して使用されうる。1つの実施形態において、本発明の薬剤は、1日に少なくとも1回（例えば、少なくとも2回、少なくとも3回）投与されうる。

[0110] 1つの実施形態において、本発明の薬剤は、眼投与されたとき、老視、水晶体の弾性の低下を伴う眼疾患、または目の調節力の低下を伴う眼疾患に対する効果を有しつつ、さらに、低眼刺激性でありうる。

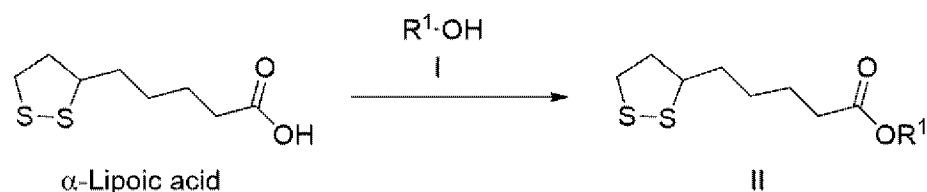
[0111] 合成

本発明の化合物は、有機合成の当業者によく知られている多くの方法により製造することができる。本発明の化合物は、有機合成化学の分野にて知られている合成方法とともに、下記の実施例の方法、またはそれについて当業者により十分認識される変形を用いて合成することができる。好ましい方法としては、下記の実施例に記載のものが挙げられるが、これらに限定されない。

[0112] 例えば、本発明の化合物は合成経路1に従い合成することができる。すなわち、市販のリポ酸（ α -リポ酸）とアルコール（I）を4-ジメチルアミノピリジンなどの塩基存在下、*t*-ブチルメチルエーテル（以下、「MTBE」とする）等の有機溶媒中、ジソプロピルカルボジイミド（以下、「DIC」とする）等の縮合剤存在下、室温で、1時間から24時間反応させることにより本発明の化合物が得られる。本合成経路で使用されるアルコール（I）は市販の化合物または市販の化合物から一般的に用いられる合成方法によって調製したものであってよい。

[0113] 合成経路1

[化68]



実施例

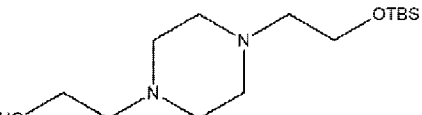
[0114] 以下に化合物の合成、並びに、薬理試験、動態試験及び安全性試験の結果を示すが、これらは本発明をより良く理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[0115] [化合物の合成]

中間体 1

2- (4- (2- ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) ピペラジーン-1-イル) エタン-1-オール (中間体 1)

窒素雰囲気下、室温にて 1, 4-ビス (2-ヒドロキシエチル) ピペラジーン (CAS 番号 122-96-3、5.00 g, 28.7 mmol) のクロロホルム (500 mL) 溶液に塩化 tert-ブチルジメチルシリル (4.33 g, 28.7 mmol) とトリエチルアミン (4.0 mL, 28.7 mmol) を加え、一晩攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/1~5/1) で 2 回精製し、標記中間体 1 (1.71 g, 21%) を無色油状物質で得た。

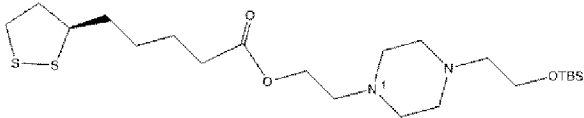
2- (4- (2- ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) ピペラジーン-1-イル) エタン-1-オール (中間体 1) 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (s, 6H)、0.88 (s, 9H)、2.45–2.61 (m, 12H)、3.60 (t, 2H, J = 6.0 Hz)、3.76 (t, 2H, J = 6.0 Hz)
---	--

[0116] 中間体 2

2- (4- (2- ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) ピペラジーン-1-イル) エチル (R)-5- (1, 2-ジチオラン-3-イル) ペンタン酸 (中間体 2)

窒素雰囲気下、室温にて (R)- α -リボ酸 (1.22 g, 5.91 mmol)、2- (4- (2- ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) ピペラジーン-1-イル) エタン-1-オール (中間体 1、1.71

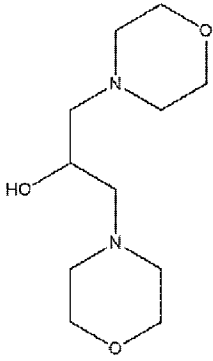
g、5.93 mmol)、および4-ジメチルアミノピリジン (217 mg、1.78 mmol) のMTBE (24 mL) 溶液に、DIC (821 mg、6.51 mmol) のMTBE (7.5 mL) 溶液を滴下し、得られた反応液を室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール = 100/0~9/1) で精製し、標記中間体2 (2.35 g, 83%) を黄色油状物質で得た。

2-(4-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル (R)-5-(1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタン酸 (中間体2) 	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.05 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.43-1.50 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 5H), 1.88-1.94 (m, 1H), 2.33 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.42-2.54 (m, 10H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.08-3.20 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H).
---	--

[0117] 中間体3

1,3-ジモルホリノプロパン-2-オール (中間体3)

窒素雰囲気下、室温にて1,3-ジクロロプロパン-2-オール (500 μl, 5.31 mmol) とモルホリン (3.0 ml) を混合し、マイクロウェーブ装置を用い、150℃で30分間攪拌した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレン/メタノール (10/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過後減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール = 100/0~9/1) で精製し、標記参中間体3 (872 mg, 71%) を黄色油状物質で得た。

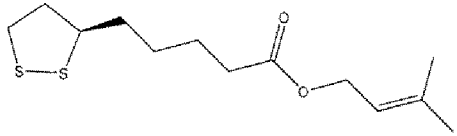
1, 3-ジモルホリノプロパン-2-オール (中間体3) 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H), 2.46–2.50 (m, 4H), 2.57–2.62 (m, 4H), 2.57–2.62 (m, 4H), 3.68–3.76 (m, 4H), 3.91 (quin, $J = 6.0$ Hz, 1H).
---	--

[0118] 化合物1

3-メチル-2-ブテン-1-イル (R)-5-(1, 2-ジチオラン-3-イル) ペンタン酸 (化合物1)

窒素雰囲気下、室温にて (R)- α -リポ酸 (3.0 g, 14.6 mmol)、3-メチル-2-ブテン-1-オール (1.38 g, 16.0 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (534 mg, 4.37 mmol) の MTBE (24 mL) 溶液に、DIC (2.02 g, 16.0 mmol) の MTBE (12 mL) 溶液を滴下し、得られた反応液を室温にて一晩攪拌した。反応溶液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=100/0~9/1) で精製し、標記化合物1 (1.71 g, 43%) を黄色油状物質で得た。

[0119]

3-メチル-2-ブテン-1-イル (R)-5-(1, 2-ジチオラン-3-イル) ペンタン酸 (化合物1) 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.40–1.60 (m, 2H), 1.60–1.75 (m, 7H), 1.77 (s, 3H), 1.87–1.96 (m, 1H), 2.33 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.43–2.52 (m, 1H), 3.09–3.23 (m, 2H), 3.54–3.61 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.33–5.38 (m, 1H).
--	--

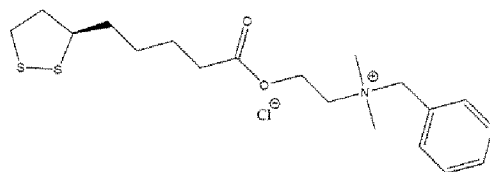
[0120] 化合物2

(R) - 2 - ((5 - (1, 2 - ジチオラン - 3 - イル) ペンタノイル) オキシ) - N - ベンジル - N, N - ジメチルエタン - 1 - アミニウムクロリド (化合物 2)

市販のベンジル (2 - ヒドロキシエチル) ジメチルアンモニウムクロリドを用い、溶媒として MTBE の代わりにクロロホルムを用いて、化合物 1 と同様の方法で標記化合物 2 を得た (収率 35%)。

[0121]

(R) - 2 - ((5 - (1, 2 - ジチオラン - 3 - イル) ペンタノイル) オキシ) - N - ベンジル - N, N - ジメチルエタン - 1 - アミニウムクロリド (化合物 2)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD)
 δ 1.43–1.53 (m, 2H), 1.58–1.75 (m, 4H), 1.84–1.93 (m, 1H), 2.41–2.50 (m, 3H), 3.06–3.20 (m, 8H), 3.53–3.61 (m, 1H), 3.70–3.73 (m, 2H), 4.61 (br s, 4H), 7.52–7.61 (m, 5H).

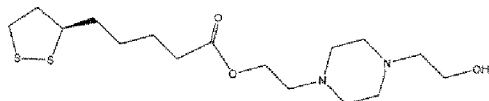
[0122] 化合物 3

2 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル (R) - 5 - (1, 2 - ジチオラン - 3 - イル) ペンタン酸 (化合物 3)

窒素雰囲気下、室温にて中間体 2 (2.35 g, 4.93 mmol) の塩化メチレン (24 mL) 溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム (1 M テトラヒドロフラン溶液、14.8 mL、14.8 mmol) を加え、得られる反応液を室温にて 4 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで (酢酸エチル ~ クロロホルム/メタノール = 5/1) で精製したのち、再度 NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーで (酢酸エチル/クロロホルム = 9/1 ~ 1/1 ~ クロロホルム/メタノール = 9/1) で精製し、標記化合物 3 (1.24 g, 69%) を黄色油状物質で得た。

[0123]

2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)エチル (R)-5-(1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタン酸 (化合物3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)
 δ 1.46–1.70 (m, 7H), 1.86–1.96 (m, 1H), 2.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.42–2.54 (m, 11H), 2.64 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.08–3.22 (m, 2H), 3.55–3.62 (m, 3H), 4.21 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H).

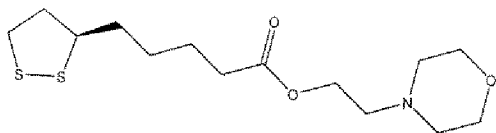
[0124] 化合物4

2-モルホリノエチル (R)-5-(1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタン酸 (化合物4)

市販の2-モルホリノエタノールを用い、化合物1と同様の方法で標記化合物4を得た (収率21%)。

[0125]

2-モルホリノエチル (R)-5-(1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタン酸 (化合物4)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)
 δ 1.44–1.53 (m, 2H), 1.62–1.74 (m, 4H), 1.88–1.94 (m, 1H), 2.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.44–2.52 (m, 5H), 2.62 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.10–3.21 (m, 2H), 3.55–3.59 (m, 1H), 3.69–3.73 (m, 4H), 4.21 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H).

[0126] 化合物5

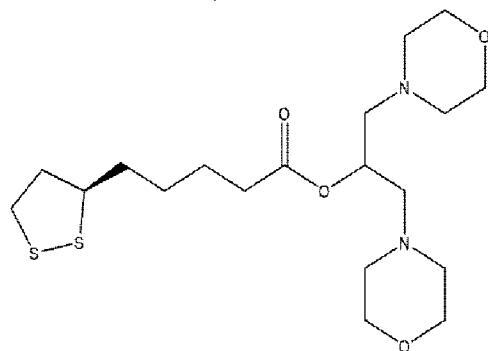
1,3-ジモルホリノプロパン-2-イル (R)-5-(1,2-ジチオラン-3-イル)ペンタン酸 (化合物5)

窒素雰囲気下、1,3-ジモルホリノプロパン-2-オール (中間体3、491 mg、2.13 mmol)、 α -リポ酸 (400 mg、1.94 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (71.1 mg、0.582 mmol) のMTBE (3.2 ml) 溶液に、室温にてDIC (330 μ l、2.13 mmol) のMTBE (1.6 ml) 溶液を滴下し、得られる反応液を室温

にて一晩攪拌した。反応溶液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝9／1～0／100～酢酸エチル／メタノール＝9／1）で精製し、標記化合物5（335 mg，41％）を黄色油状物質で得た。

[0127]

1, 3-ジモルホリノプロパン-2-イル
(R)-5-(1, 2-ジチオラン-3-イル)
ペンタン酸 (化合物5)



δ ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)

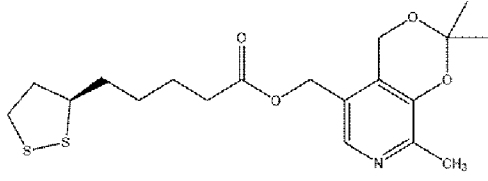
δ 1.44–1.62 (m, 2H), 1.62–1.76 (m, 4H), 1.87–1.96 (m, 1H), 2.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.39–2.56 (m, 13H), 3.08–3.22 (m, 2H), 3.53–3.61 (m, 1H), 3.63–3.69 (m, 8H), 5.21 (quin, J = 6.4 Hz, 1H).

[0128] 化合物6

(2, 2, 5-トリメチル-4H-[1, 3]ジオキソ[5, 4-c]ピリジン-8-イル)メチル (R)-5-(1, 2-ジチオラン-3-イル)ペンタン酸 (化合物6)

アルゴン雰囲気下、室温で(2, 2, 8-トリメチル-4H-[1, 3]ジオキソ[4, 5-c]ピリジン-5-yl)メタノール(1.00 g、4.77 mmol)、 α -リポ酸(1.18 g、5.72 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(0.21 g、1.72 mmol)をMTBE (9.4 ml)でスラリー溶液にし、氷冷下でDIC(0.98 ml、4.27 mmol)を加えた。5分後、室温に戻して3時間40分攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝40／1）にて精製し、標記化合物6(1.94 g、85％)を黄色油状物質で得た。

[0129]

(2, 2, 5-トリメチル-4H-[1, 3] ジオキソ [5, 4-c] ピリジン-8-イル) メチル (R)-5-(1, 2-ジチオラン-3-イル) ペンタン酸 (化合物6) 	$\delta^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32–1.53 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.60–1.74 (m, 4H), 1.84–1.93 (m, 1H), 2.33–2.36 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.42–2.50 (m, 1H), 3.08–3.22 (m, 2H), 3.50–3.57 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 8.03 (s, 1H).
---	--

[0130] [薬理試験1]

化合物1～4による水晶体の弾性に対する作用を検討した。Invest Ophthalmol Vis Sci、57、2851–2863、2016に記載の方法を参考に、評価試験を行った。

[0131] (被験試料の調製)

1) 基剤の調製

0.1% (w/v) ピルビン酸エチル、0.269% (w/v) リン酸二水素ナトリウム・一水和物 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)、0.433% (w/v) リン酸水素二ナトリウム (Na_2HPO_4)、0.2% (w/v) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.5% (w/v) NaCl 、1.0% (w/v) ポリオキシル35ひまし油 (以下、CO35ともいう)、および精製水 (適量) を含有する基剤 (水溶液) を調製した。

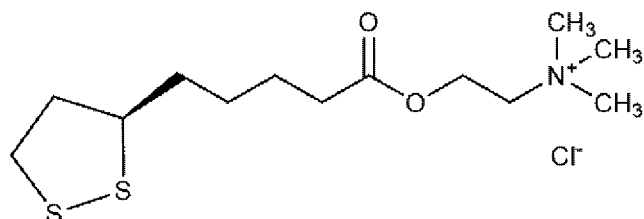
2) 化合物1～4試料の調製

化合物1～4にそれぞれ基剤を加えて攪拌し、0.03% (w/v) の溶液を調製した。

3) EVO6試料の調製

EVO6は、下記式：

[化69]



で表される化合物である。

EVO6に基剤を加えて攪拌し、0.03% (w/v) の溶液を調製した。

[0132] (試験方法)

- 1) 8ヵ月齢のC57BL/6Jマウスに各被験試料を1日3回(9:00、13:00、17:00を目安)、12~15日間、2.5 $\mu\text{L}/\text{eye}$ ずつピペットマンを用いて右眼に点眼した。
- 2) 最終点眼後に、マウスに二酸化炭素を吸引させ安楽殺し、眼球を摘出して、Hank's balanced salt solution (HBSS) でリンスした。
- 3) 視神経近くの強膜をカミソリで切り、水晶体を切開部から摘出し、摘出した水晶体はHBSSに浸した。
- 4) 水晶体をスライドガラスの上にのせ、オールインワン蛍光顕微鏡BZ-9000(キーエンス)を用いて水晶体の画像を取り込んだ(画像a)。
- 5) 次に、水晶体の上に1枚のカバーガラス(Corning (登録商標) 22x22mm Square)を載せ、重さにより水晶体の厚さが変動した画像を同様に取り込んだ(画像b)。
- 6) 水晶体直径の変化量を下記計算式1(すなわち、画像bの水晶体直径から画像aの水晶体直径を引く)より算出した。ついで、基剤群と比較した各試料群の水晶体弾性向上量を下記計算式2より算出した。なお、平均値は、基剤群は5例、各化合物1~4試料群は10例、EVO6試料群は9例の平均である。

[0133] (計算式1)

水晶体直径の変化量＝各被験試料の画像 b の水晶体直径－各被験試料の画像 a の水晶体直径

(計算式 2)

各試料群の水晶体弾性向上量＝各被験試料群の水晶体直径の変化量の平均値－基剤群の水晶体直径の変化量の平均値

[0134] (結果)

結果を表 1 に示す。

[表1]

表 1	水晶体弾性向上量 (μm)
0.03% 化合物 1 試料	48.0
0.03% 化合物 2 試料	6.1
0.03% 化合物 3 試料	49.9
0.03% 化合物 4 試料	37.5
0.03% EVO6 試料	4.0

[0135] 表 1 から明らかなように、化合物 1、3、4 試料群は、いずれにおいても 0.03% で強力な水晶体弾性改善作用を示したが、化合物 2、EVO6 はいずれも水晶体弾性改善作用を示さなかった。

[0136] [薬理試験 2]

化合物 1、3、4 による水晶体の弾性に対する作用を、濃度を変えて検討した。

[0137] (被験試料の調製)

1) 基剤の調製

基剤 A

0.1% (w/v) ピルビン酸エチル、0.269% (w/v) リン酸二水素ナトリウム・一水和物 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)、0.433% (w/v) リン酸水素二ナトリウム (Na_2HPO_4)、0.2% (w/v) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.5% (w/v) NaCl 、0.2% (w/v) CO_3S 、および精製水 (適量) を含有する基剤 A (水溶液) を調製した。

[0138] 基剤B

0.1% (w/v) ピルビン酸エチル、0.269% (w/v) リン酸二水素ナトリウム・一水和物 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)、0.433% (w/v) リン酸水素二ナトリウム (Na_2HPO_4)、0.2% (w/v) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.5% (w/v) NaCl 、0.2% (w/v) CO_3S 、0.6% 安息香酸ベンジル、および精製水 (適量) を含有する基剤B (エマルジョン) を調製した。

[0139] 基剤C

0.1% (w/v) ピルビン酸エチル、0.269% (w/v) リン酸二水素ナトリウム・一水和物 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)、0.433% (w/v) リン酸水素二ナトリウム (Na_2HPO_4)、0.2% (w/v) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.5% (w/v) NaCl 、1.0% (w/v) CO_3S 、および精製水 (適量) を含有する基剤C (水溶液) を調製した。

[0140] 基剤D

0.1% (w/v) ピルビン酸エチル、0.269% (w/v) リン酸二水素ナトリウム・一水和物 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)、0.433% (w/v) リン酸水素二ナトリウム (Na_2HPO_4)、0.2% (w/v) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.5% (w/v) NaCl 、1.0% (w/v) CO_3S 、3.0% 安息香酸ベンジル、および精製水 (適量) を含有する基剤D (エマルジョン) を調製した。

[0141] 2) 希釈液の調製

0.1% (w/v) ピルビン酸エチル、0.269% (w/v) リン酸二水素ナトリウム・一水和物 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)、0.433% (w/v) リン酸水素二ナトリウム (Na_2HPO_4)、0.2% (w/v) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.5% (w/v) NaCl 、および精製水 (適量) を含有する希釈液 (水溶液) を調製した。

[0142] 3) 化合物1 試料の調製

化合物 1 に基剤 C を加えて攪拌し、1.5% (w/v) エマルジョンを調製し、希釈液で希釈して0.3% (w/v) エマルジョンを調製した。さらに、調製した0.3% (w/v) エマルジョンを希釈液で希釈して0.03% (w/v) エマルジョンを調製した。さらに、調製した0.03% (w/v) エマルジョンを希釈液で希釈して0.003% (w/v) エマルジョンを調製した。

[0143] 4) 化合物 3 試料の調製

化合物 3 に基剤 C を加えて攪拌し、1.5% (w/v) 溶液を調製し、希釈液で希釈して0.3% (w/v) 溶液を調製した。さらに、調製した0.3% (w/v) 溶液を基剤 A で希釈して0.03% (w/v) 溶液を調製した。さらに、調製した0.03% (w/v) 溶液を基剤 A で希釈して0.003% (w/v) 溶液を調製した。

[0144] 5) 化合物 4 試料の調製

化合物 4 に基剤 D を加えて攪拌し、1.5% (w/v) エマルジョンを調製し、希釈液で希釈して0.3% (w/v) エマルジョンを調製した。さらに、調製した0.3% (w/v) エマルジョンを希釈液で希釈して0.03% (w/v) エマルジョンを調製した。さらに、調製した0.03% (w/v) エマルジョンを希釈液で希釈して0.003% (w/v) エマルジョンを調製した。

[0145] 6) EVO6 試料の調製

EVO6 に基剤 A を加えて攪拌し、1.5% (w/v) 溶液を調製し、化合物 1 および 3 の試験の比較に用いた。

EVO6 に基剤 B を加えてソニケートし、1.5% (w/v) エマルジョンを調製し、化合物 4 の試験の比較に用いた。

[0146] (試験方法)

1) 7～8ヵ月齢のC57BL/6Jマウスに各被験試料を1日3回(9:00、13:00、17:00を目安)、12～15日間、2.5 μ L/eyeずつピペットマンを用いて右眼に点眼した。

- 2) 最終点眼後に、マウスに二酸化炭素を吸引させ安楽殺し、眼球を摘出して、Hank's balanced salt solution (HBSS) でリンスした。
- 3) 視神経近くの強膜をカミソリで切り、水晶体を切開部から摘出し、摘出した水晶体はHBSSに浸した。
- 4) 水晶体をスライドガラスの上にのせ、オールインワン蛍光顕微鏡BZ-9000 (キーエンス) を用いて水晶体の画像を取り込んだ (画像a)。
- 5) 次に、水晶体の上に1枚のカバーガラス (Corning (登録商標) 22 x 22 mm Square) を載せ、重さにより水晶体の厚さが変動した画像を同様に取り込んだ (画像b)。
- 6) 水晶体直径の変化量を下記計算式1 (すなわち、画像bの水晶体直径から画像aの水晶体直径を引く) より算出した。ついで、基剤群と比較した各試料群の水晶体弾性向上量を下記計算式2より算出した。なお、平均値は、各基剤群は5例、各化合物1、3、および4試料群は9~10例、各EV06試料群は9~10例の平均である。

[0147] (計算式1)

水晶体直径の変化量 = 各被験試料の画像bの水晶体直径 - 各被験試料の画像aの水晶体直径

(計算式2)

各試料群の水晶体弾性向上量 = 各被験試料群の水晶体直径の変化量の平均値 - 基剤群の水晶体直径の変化量の平均値

[0148] (結果)

化合物1の結果を表2に示す。

[表2]

表2	水晶体弾性向上量 (μm)
0.003% 化合物1試料	13.0
0.03% 化合物1試料	37.1
0.3% 化合物1試料	36.8
1.5% EV06試料	30.8

[0149] 表2から明らかなように、0.03%および0.3% 化合物1はそれぞれ、1.5% EVO6と比較して同等以上の優れた結果を示し、化合物1の優れた水晶体弾性改善作用が確認された。

[0150] 化合物3の結果を表3に示す。

[表3]

表 3	水晶体弾性向上量 (μm)
0.003% 化合物3 試料	1.3
0.03% 化合物3 試料	30.7
0.3% 化合物3 試料	41.8
1.5% EVO6 試料	18.2

[0151] 表3から明らかなように、0.03%および0.3% 化合物3はそれぞれ、1.5% EVO6と比較して同等以上の優れた結果を示し、化合物3の優れた水晶体弾性改善作用が確認された。

[0152] 化合物4の結果を表4に示す。

[表4]

表 4	水晶体弾性向上量 (μm)
0.003% 化合物4 試料	25.0
0.03% 化合物4 試料	56.5
0.3% 化合物4 試料	52.9
1.5% EVO6 試料	46.8

[0153] 表4から明らかなように、0.03%および0.3% 化合物4はそれぞれ、1.5% EVO6と比較して同等以上の優れた結果を示し、化合物4の優れた水晶体弾性改善作用が確認された。

[0154] [薬理試験3]

化合物5、6による水晶体の弾性に対する作用を検討した。

[0155] (被験試料の調製)

1) 化合物5 試料の調製

化合物5に基剤Cを加えて攪拌し、0.03% (w/v) 溶液を調製した。
。

[0156] 2) 化合物6試料の調製

化合物6に基剤Cを加えて攪拌し、0.03% (w/v) 溶液を調製した。

[0157] 3) EVO6試料の調製

EVO6に基剤Cを加えて攪拌し、0.03% (w/v) 溶液を調製し、化合物5および化合物6の試験の比較に用いた。

[0158] (試験方法)

- 1) 9ヵ月齢のC57BL/6Jマウスに各被験試料を1日3回(9:00、13:00、17:00を目安)、14日間、2.5 $\mu\text{L}/\text{eye}$ ずつピペットマンを用いて両眼に点眼した。
- 2) 最終点眼後に、マウスに二酸化炭素を吸引させ安楽殺し、眼球を摘出して、Hank's balanced salt solution (HBSS) でリンスした。
- 3) 視神経近くの強膜をカミソリで切り、水晶体を切開部から摘出し、摘出した水晶体はHBSSに浸した。
- 4) 水晶体をスライドガラスの上にのせ、オールインワン蛍光顕微鏡BZ-9000(キーエンス)を用いて水晶体の画像を取り込んだ(画像a)。
- 5) 次に、水晶体の上に1枚のカバーガラス(Corning (登録商標) 22x22mm Square)を載せ、重さにより水晶体の厚さが変動した画像を同様に取り込んだ(画像b)。
- 6) 水晶体直径の変化量を下記計算式1(すなわち、画像bの水晶体直径から画像aの水晶体直径を引く)より算出した。ついで、基剤群と比較した各試料群の水晶体弾性向上量を下記計算式2より算出した。なお、平均値は、基剤群は8例、化合物5試料群、化合物6試料群およびEVO6試料群は10例の平均である。

[0159] (計算式1)

水晶体直径の変化量 = 各被験試料の画像bの水晶体直径 - 各被験試料の画像aの水晶体直径

(計算式 2)

各試料群の水晶体弾性向上量＝各被験試料群の水晶体直径の変化量の平均値－基剤群の水晶体直径の変化量の平均値

[0160] (結果)

結果を表 5 に示す。

[表5]

表 5	水晶体弾性向上量 (μ m)
0.03%化合物5 試料	40.7
0.03%化合物6 試料	38.1
0.03% EVO6 試料	3.6

[0161] 表 5 から明らかなように、化合物 5 および化合物 6 は、いずれも 0.03% で強力な水晶体粘弾性改善作用を示したが、0.03% EVO6 は水晶体弾性改善作用を示さなかった。

[0162] [薬理試験 4]

化合物 1 の 1 日 1 回、2 週間点眼による水晶体の弾性に対する作用を検討した。

[0163] (被験試料の調製)

1) 化合物 1 試料の調製

化合物 1 に基剤 A を加えて攪拌し、0.3% (w/v) エマルションを調製し、希釈液で希釈して 0.1% (w/v) エマルションを調製した。さらに、調製した 0.1% (w/v) エマルションを希釈液で希釈して 0.03% (w/v) エマルションを調製した。さらに、調製した 0.03% (w/v) エマルションを希釈液で希釈して 0.01% (w/v) エマルションを調製した。

[0164] 2) EVO6 試料の調製

EVO6 に基剤 A を加えてソニケートし、1.5% (w/v) 溶液を調製し、化合物 1 の試験の比較に用いた。

[0165] (試験方法)

- 1) 8ヵ月齢のC57BL/6Jマウスに各被験試料を1日1回(9:00を目安)、14日間、2.5 $\mu\text{L}/\text{eye}$ ずつピペットマンを用いて右眼に点眼した。
- 2) 最終点眼後に、マウスに二酸化炭素を吸引させ安楽殺し、眼球を摘出して、Hank's balanced salt solution (HBSS) でリンスした。
- 3) 視神経近くの強膜をカミソリで切り、水晶体を切開部から摘出し、摘出した水晶体はHBSSに浸した。
- 4) 水晶体をスライドガラスの上にのせ、オールインワン蛍光顕微鏡BZ-9000(キーエンス)を用いて水晶体の画像を取り込んだ(画像a)。
- 5) 次に、水晶体の上に1枚のカバーガラス(Corning (登録商標) 22 x 22 mm Square)を載せ、重さにより水晶体の厚さが変動した画像を同様に取り込んだ(画像b)。
- 6) 水晶体直径の変化量を下記計算式1(すなわち、画像bの水晶体直径から画像aの水晶体直径を引く)より算出した。ついで、基剤群と比較した各試料群の水晶体弾性向上量を下記計算式2より算出した。なお、平均値は、基剤群は5例、化合物1試料群およびEVO6試料群は10例の平均である。

[0166] (計算式1)

水晶体直径の変化量 = 各被験試料の画像bの水晶体直径 - 各被験試料の画像aの水晶体直径

(計算式2)

各試料群の水晶体弾性向上量 = 各被験試料群の水晶体直径の変化量の平均値 - 基剤群の水晶体直径の変化量の平均値

[0167] (結果)

化合物1の結果を表6に示す。

[表6]

表 6	水晶体弾性向上量 (μm)
0.01% 化合物1 試料	12.2
0.03% 化合物1 試料	33.8
0.1% 化合物1 試料	34.1
0.3% 化合物1 試料	39.8
1.5% EV06 試料	5.8

[0168] 表6から明らかなように、0.03%、0.1%および0.3% 化合物1は、1日1回点眼においても1.5% EV06と比較して強力な結果を示し、化合物1の優れた水晶体弾性改善作用が確認された。

[0169] [薬理試験5]

化合物1の1日1回、1週間点眼による水晶体の弾性に対する作用を検討した。

[0170] (被験試料の調製)

1) 化合物1 試料の調製

化合物1に基剤Cを加えて攪拌し、0.1% (w/v) 溶液を調製した。同様の方法で、0.03% (w/v) 溶液、0.01% (w/v) 溶液を調製した。

[0171] (試験方法)

- 1) 9ヵ月齢のC57BL/6Jマウスに各被験試料を1日1回(9:00を目安)、7日間、2.5 $\mu\text{L}/\text{eye}$ ずつピペットマンを用いて両眼に点眼した。
- 2) 最終点眼後に、マウスに二酸化炭素を吸引させ安楽殺し、眼球を摘出して、Hank's balanced salt solution (HBSS) でリンスした。
- 3) 視神経近くの強膜をカミソリで切り、水晶体を切開部から摘出し、摘出した水晶体はHBSSに浸した。
- 4) 水晶体をスライドガラスの上にのせ、オールインワン蛍光顕微鏡BZ-9000(キーエンス)を用いて水晶体の画像を取り込んだ(画像a)。
- 5) 次に、水晶体の上に1枚のカバーガラス(Corning (登録商標) 22

× 22 mm Square) を載せ、重さにより水晶体の厚さが変動した画像を同様に取り込んだ（画像 b）。

6) 水晶体直径の変化量を下記計算式 1（すなわち、画像 b の水晶体直径から画像 a の水晶体直径を引く）より算出した。ついで、基剤群と比較した各試料群の水晶体弾性向上量を下記計算式 2 より算出した。なお、平均値は、基剤群および化合物 1 試料群は 10 例の平均である。

[0172]（計算式 1）

水晶体直径の変化量＝各被験試料の画像 b の水晶体直径－各被験試料の画像 a の水晶体直径

[0173]（計算式 2）

各試料群の水晶体弾性向上量＝各被験試料群の水晶体直径の変化量の平均値－基剤群の水晶体直径の変化量の平均値

[0174]（結果）

化合物 1 の結果を表 7 に示す。

[表 7]

表 7	水晶体弾性向上量 (μm)
0.01% 化合物 1 試料	10.6
0.03% 化合物 1 試料	20.3
0.1% 化合物 1 試料	60.1

[0175] 表 7 から明らかなように、化合物 1 は、1 日 1 回、1 週間点眼においても 0.1% の濃度において強力な水晶体弾性改善作用を示した。

[0176] [動態試験 1]

EVO6 および化合物 1～4 の 1.5% (w/v) 点眼液をウサギに単回点眼し、リポ酸の房水移行性を評価した。

[0177]（点眼液調製方法）

薬理試験 2 の被験試料の調製と同様の方法により、EVO6 および化合物 1、3、4 の 1.5% (w/v) 点眼液を調製した。なお、EVO6 の 1.5% (w/v) 点眼液は、基剤 C を用いて調製した。また、化合物 2 に基剤

Cを加えて攪拌し、化合物2の1.5% (w/v) 点眼液を調製した。

[0178] (試験方法)

ウサギ（雄性日本白色種）の片眼に1.5% (w/v) EV06点眼液を、対側眼に1.5% (w/v) 化合物1、2、3または4の点眼液をそれぞれ25 μ Lで1回点眼した。点眼0.5、1、2、および4時間後にウサギ眼球へ局所麻酔を施した後、房水を採取した（各時点4眼）。高速液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトロメーター（LC-MS/MS）を用いて、房水中リポ酸濃度を測定した。

[0179] (試験結果と考察)

各点眼液における点眼0.5、1、2、および4時間後の房水中リポ酸濃度、および点眼4時間後までの房水中リポ酸濃度－時間曲線下面積（AUC）の結果を表8に示す。

[表8]

表 8	1.5% EV06	1.5% 化合物 1	1.5% 化合物 2	1.5% 化合物 3	1.5% 化合物 4
点眼0.5時間後の房水中 リポ酸濃度の平均値(ng /mL)	69.0	2608	184	5088	3820
点眼1時間後の房水中 リポ酸濃度の平均値(ng /mL)	11.5	735	34.2	1310	1051
点眼2時間後の房水中 リポ酸濃度の平均値(ng /mL)	1.20	24.8	4.90	27.6	48.1
点眼4時間後の房水中 リポ酸濃度の平均値(ng /mL)	0.276	4.92	1.03	58.2	3.30
点眼4時間後までのAU C (ng·hr/mL)	45.2	1897	126	3626	2774

[0180] 1.5% (w/v) 化合物1、3、および4の各点眼液の房水中リポ酸濃度およびAUCは、1.5% (w/v) EV06点眼液と比較して特に高い値を示し、これら化合物はEV06と比較して高い眼内移行性を示した。

[0181] [動態試験2]

0.03% (w/v) 化合物1点眼液、0.03% (w/v) 化合物3点眼液および1.5% (w/v) EV06点眼液をそれぞれウサギに単回点眼し、リポ酸の房水および水晶体移行性を評価した。

[0182] (点眼液調製方法)

薬理試験2の被験試料の調製と同様の方法により、0.03% (w/v) 化合物1点眼液、0.03% (w/v) 化合物3点眼液および1.5% (w/v) EV06点眼液を調製した。

[0183] (試験方法)

ウサギ（雄性日本白色種）の片眼に1.5% (w/v) EV06点眼液を、対側眼に0.03% (w/v) 化合物1点眼液または0.03%化合物3点眼液をそれぞれ25 μ Lで1回点眼した。点眼0.5および1時間後にウサギを屠殺して房水及び水晶体を採取し、房水および水晶体中のリポ酸濃度を高速液体クロマトグラフ・タンデムマススペクトロメーター（LC-MS/MS）を用いて測定した。

[0184] (試験結果と考察)

各点眼液における点眼0.5および1時間後の房水および水晶体中リポ酸濃度をそれぞれ表9および表10に示す。

[表9]

房水中リポ酸濃度 (ng/mL) (平均値±標準偏差)	点眼後時間 (hr)	
	0.5	1
0.03% (w/v) 化合物1点眼液 (N=3眼)	107±52	23.8±6.1
0.03% (w/v) 化合物3点眼液 (N=3眼)	57.8±14.6	20.0±12.7
1.5% (w/v) EV06点眼液 (N=6眼)	33.4±12.4	11.1±10.7

[表10]

水晶体中リポ酸濃度 (ng/g) (平均値±標準偏差)	点眼後時間 (hr)	
	0.5	1
0.03% (w/v) 化合物1点眼液 (N=3眼)	0.274±0.106	0.165±0.032
0.03% (w/v) 化合物3点眼液 (N=3眼)	0.113±0.030	0.133±0.106
1.5% (w/v) EV06点眼液 (N=6眼)	0.118±0.074	0.0655±0.0635

[0185] 化合物1および3の0.03% (w/v) 点眼液を点眼した後の房水中リポ酸濃度および水晶体中リポ酸濃度はEV06の1.5% (w/v) 点眼液と同等以上であり、化合物1および3の高い房水移行性および水晶体移行性が示された。

[0186] [眼刺激性試験1]

(試料調製)

薬理試験2の被験試料の調製と同様の方法により、0.03% (w/v) および0.3% (w/v) 化合物1点眼液、ならびに、0.03% (w/v) および0.3% (w/v) 化合物3点眼液を調製した。なお、基剤群には、基剤Aを用いた。

[0187] (試験方法)

化合物1点眼液および化合物3点眼液の点眼群

0.03% (w/v) および0.3% (w/v) 化合物1点眼液、0.03% (w/v) および0.3% (w/v) 化合物3点眼液、並びに、基剤をピペットで日本白色種ウサギの左眼に30分間隔で10回点眼 (50 μ L/眼/回) し、最終点眼後1時間の前眼部刺激症状観察 (改良 Draize 法) およびスリットランプ検査を実施した。なお、対側眼は無処置とした。

前眼部刺激症状観察は、以下の基準によりスコア化した。

+0.5 : ごく軽度、+1 : 軽度、+2 : 中等度、+3 : 重度

[0188] (試験結果)

試験結果を表11に示す。化合物1点眼液点眼眼では前眼部刺激症状は認められず、化合物3点眼液点眼眼についても、そのスコアは低かった。また

、化合物 1 点眼液および化合物 3 点眼液点眼眼のスリットランプ検査では異常は認められなかった。

[表11]

点眼液		基剤	0.03% 化合物 1	0.3% 化合物 1	0.03% 化合物 3	0.3% 化合物 3
動物数		3	3	3	3	3
前眼部刺激 症状スコア	眼瞼結膜 発赤	—	—	—	+1(1例)	+1(1例)
	眼瞼結膜 浮腫	—	—	—	+0.5(1例) +1(1例)	+0.5(1例) +1(1例)
	球結膜の 充血	—	—	—	+1(1例)	+1(1例) +2(1例)
	瞬膜の 充血	—	—	—	+1(1例)	+1(3例)
	分泌物	—	—	—	+1(1例)	+1(3例)
スリットランプ観察		—	—	—	—	—
—：特記すべき所見なし、 最終点眼後1時間の点眼眼（左眼）の所見・スコアを記載した。						

[0189] （考察）

化合物 1 点眼液および化合物 3 点眼液の安全性は、高いことが示された。

[0190] [眼刺激性試験 2]

（試料調製）

化合物 1 に基剤 C を加えて攪拌し、0.3% (w/v) 溶液を調製し、基剤 C で希釈して 0.1% (w/v) 溶液を調製した。さらに、調製した 0.1% (w/v) 溶液を基剤 C で希釈して 0.03% (w/v) 溶液を調製した。

[0191] （試験方法）

0.03% (w/v)、0.1% (w/v) および 0.3% (w/v) 化合物 1 点眼液をピペットで日本白色種ウサギの左眼に 6 時間間隔で 1 日 2 回、2 週間反復点眼 (50 μL/眼/回) し、最終点眼後 1 時間にスリットランプを用いた前眼部刺激症状観察 (McDonald-Shadduck 法) および水晶体観察を実施した。投与期間終了後、眼局所の病理組織学的検査

を実施した。なお、対側眼は無処置とした。

前眼部刺激症状観察は、以下の基準によりスコア化した。

+ 1 : 軽度、+ 2 : 中等度、+ 3 : 重度

[0192] (試験結果)

試験結果を表 1 2 に示す。化合物 1 点眼液点眼眼では眼刺激性は認められなかった。

[表12]

点眼液		0.03% 化合物 1	0.1% 化合物 1	0.3% 化合物 1
動物数		3	3	3
前眼部刺激 症状スコア	結膜充血	—	—	—
	結膜浮腫	—	—	—
	分泌物	—	—	—
	前房内フレア—	—	—	—
	対光反射	—	—	—
	虹彩	—	—	—
	角膜混濁	—	—	—
	血管新生	—	—	—
	角膜上皮障害性	—	—	—
水晶体観察		—	—	—
眼局所病理組織学的検査		—	—	—
— : 特記すべき所見なし、 最終点眼後1時間の点眼眼（左眼）の所見・スコアを記載した。				

[0193] (考察)

化合物 1 点眼液の安全性は、高いことが示された。

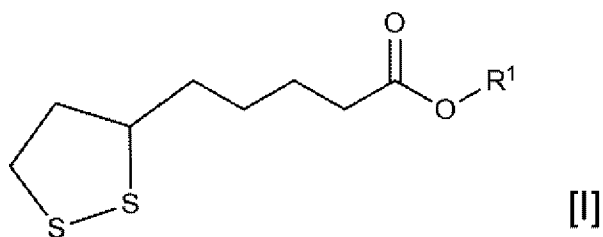
産業上の利用可能性

[0194] 本発明の化合物および剤／組成物は老視等の眼疾患の治療または予防に有用である。

請求の範囲

[請求項1] 式 [I] :

[化1]



[式中、

 R^1 は、

同一または異なった1～4個の R^2 で置換されていてもよい C_{2-8} アルケニル、

同一または異なった1～4個の R^2 で置換されていてもよい C_{2-8} アルキニル、

同一または異なった1または2個の4～7員の飽和ヘテロ単環基で置換されている C_{1-4} アルキル（ここで、該飽和ヘテロ単環基は、炭素原子と、N、OおよびS（O）₀₋₂から選択された同一または異なった1～3個のヘテロ原子を含んでいて、かつ、同一または異なった1～4個の R^3 で置換されていてもよい）、または

同一または異なった1または2個の9～10員の二環式縮合ヘテロ環基で置換されている C_{1-4} アルキル（ここで、該二環式縮合ヘテロ環基は、炭素原子と、N、OおよびS（O）₀₋₂から選択された同一または異なった1～4個のヘテロ原子を含んでいて、かつ、同一または異なった1～4個の R^3 で置換されていてもよい）であり；

R^2 は、各々独立して、-OH、ハロ、または C_{1-3} アルコキシであり；

R^3 は、各々独立して、-OH、ハロ、同一または異なった1～4個の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、または同一または異なった1～4個の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシで

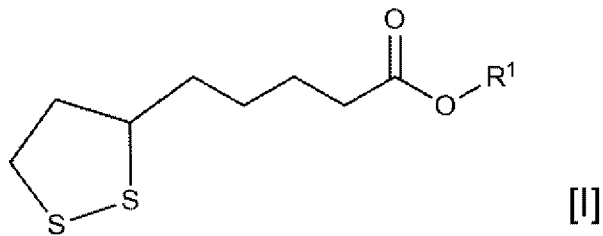
あり；

R^4 は、各々独立して、 $-OH$ 、またはハロである]

の化合物または医薬的に許容されるその塩を有効成分として含有する、老視の治療または予防のための剤／組成物。

[請求項2] 式 [I] :

[化2]



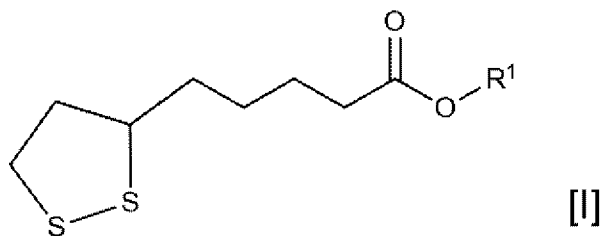
[式中、 R^1 は請求項 1 と同義である]

の化合物または医薬的に許容されるその塩を有効成分として含有する、水晶体の弾性の低下を伴う眼疾患の治療または予防のための剤／組成物。

[請求項3] 該眼疾患が眼の調節力の低下を伴う眼疾患である、請求項 2 に記載の剤／組成物。

[請求項4] 式 [I] :

[化3]



[式中、 R^1 は請求項 1 と同義である]

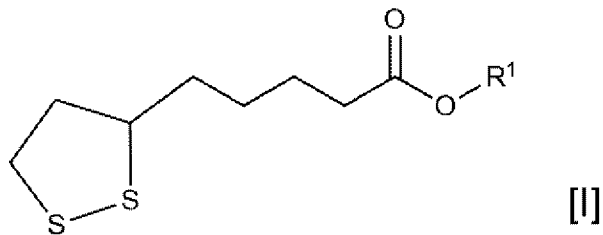
の化合物または医薬的に許容されるその塩を有効成分として含有する、眼の調節力の低下を伴う眼疾患の治療または予防のための剤／組成物。

[請求項5] 該眼疾患が老視である、請求項 2 ～ 4 のいずれか一項に記載の剤／

組成物。

[請求項6] 式 [I] :

[化4]

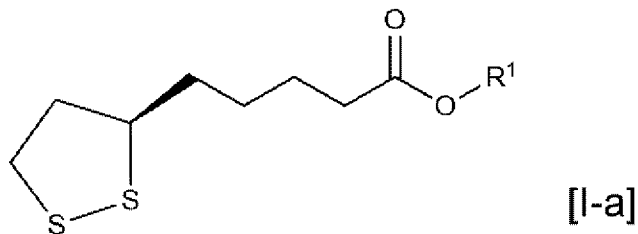


[式中、R¹は請求項1と同義である]

の化合物または医薬的に許容されるその塩を含有する、水晶体高移行性組成物。

[請求項7] 式 [I - a] :

[化5]



[式中、R¹は請求項1と同義である]

の化合物または医薬的に許容されるその塩を有効成分として含有する、請求項1～6のいずれか一項に記載の剤／組成物。

[請求項8] R¹が、

同一または異なった1～4個のR²で置換されていてもよいC₂₋₈アルケニル、

同一または異なった1～4個のR²で置換されていてもよいC₂₋₈アルキニル、または、

—(CH₂)₁₋₄—4～7員の飽和ヘテロ単環基（ここで、該飽和ヘテロ単環基は、炭素原子と、N、OおよびS(O)₀₋₂から選択された同一または異なった1～3個のヘテロ原子を含んでいて、かつ、

同一または異なった1～4個の R^3 で置換されていてもよい)であり；

R^2 が、各々独立して、 $-OH$ 、ハロ、または C_{1-3} アルコキシであり；

R^3 が、各々独立して、 $-OH$ 、ハロ、同一または異なった1～4個の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、または同一または異なった1～4個の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシであり；

R^4 が、各々独立して、 $-OH$ 、またはハロである
請求項1～7のいずれか一項に記載の剤／組成物。

[請求項9]

R^1 が、

同一または異なった1～4個の R^2 で置換されていてもよい C_{2-8} アルケニル、または、

同一または異なった1～4個の R^2 で置換されていてもよい C_{2-8} アルキニルであり；

R^2 が、各々独立して、 $-OH$ 、ハロ、または C_{1-3} アルコキシである、

請求項1～8のいずれか一項に記載の剤／組成物。

[請求項10]

R^1 が、同一または異なった1または2個の4～7員の飽和ヘテロ単環基で置換されている C_{1-4} アルキル（ここで、該飽和ヘテロ単環基は、炭素原子と、N、OおよびS(O)₀₋₂から選択された同一または異なった1～3個のヘテロ原子を含んでいて、かつ、同一または異なった1～4個の R^3 で置換されていてもよい)であり；

R^3 が、各々独立して、 $-OH$ 、ハロ、同一または異なった1～4個の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、または同一または異なった1～4個の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシであり；

R^4 が、各々独立して、 $-OH$ 、またはハロである、

請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の剤／組成物。

[請求項11]

R^1 が、同一または異なった 1 または 2 個の 9 ～ 10 員の二環式縮合ヘテロ環基で置換されている C_{1-4} アルキル（ここで、該二環式縮合ヘテロ環基は、炭素原子と、N、O および S (O)₀₋₂ から選択された同一または異なった 1 ～ 4 個のヘテロ原子を含んでいて、かつ、同一または異なった 1 ～ 4 個の R^3 で置換されていてもよい）；

R^3 が、各々独立して、 $-OH$ 、ハロ、同一または異なった 1 ～ 4 個の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、または同一または異なった 1 ～ 4 個の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシであり；

R^4 が、各々独立して、 $-OH$ 、またはハロである、
請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の剤／組成物。

[請求項12]

R^1 が、 $-(CH_2)_{1-4}-4 \sim 7$ 員の飽和ヘテロ単環基（ここで、該飽和ヘテロ単環基は、炭素原子と、N、O および S (O)₀₋₂ から選択された同一または異なった 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含んでいて、かつ、同一または異なった 1 ～ 4 個の R^3 で置換されていてもよい）であり；

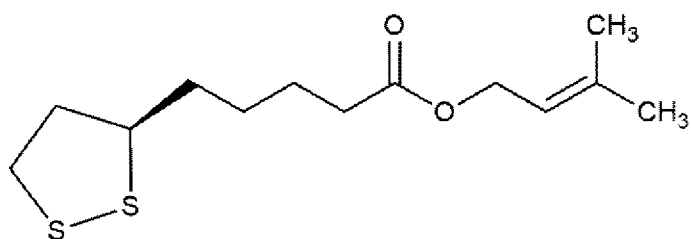
R^3 が、 $-OH$ 、ハロ、同一または異なった 1 ～ 4 個の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、または同一または異なった 1 ～ 4 個の R^4 で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシであり；

R^4 が、各々独立して、 $-OH$ 、またはハロである、
請求項 1 ～ 8 および 10 のいずれか一項に記載の剤／組成物。

[請求項13]

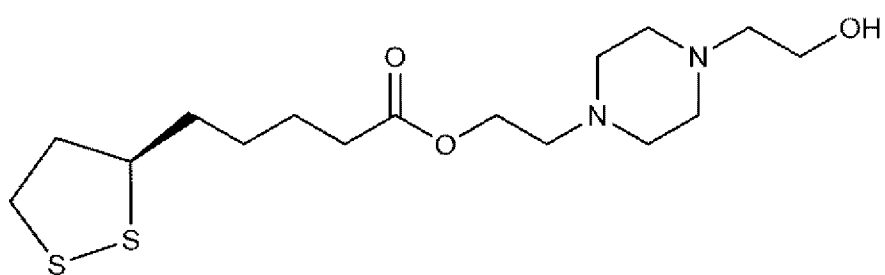
下記から選択される化合物または医薬的に許容されるその塩を有効成分として含有する、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の剤／組成物。

[化6]



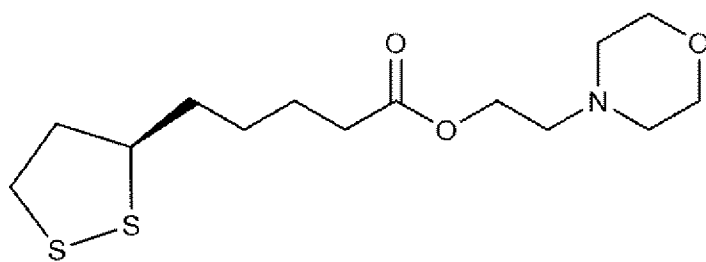
、

[化7]



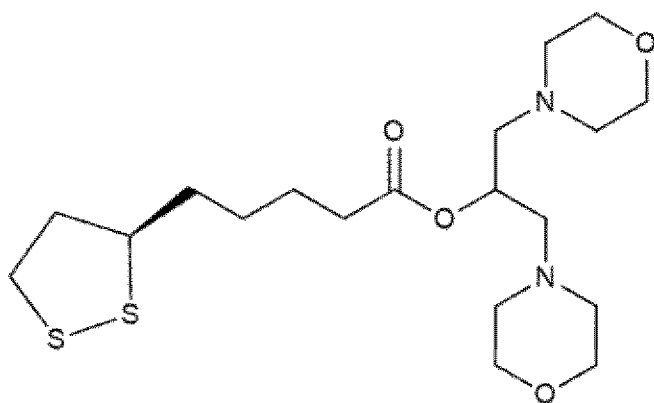
、

[化8]



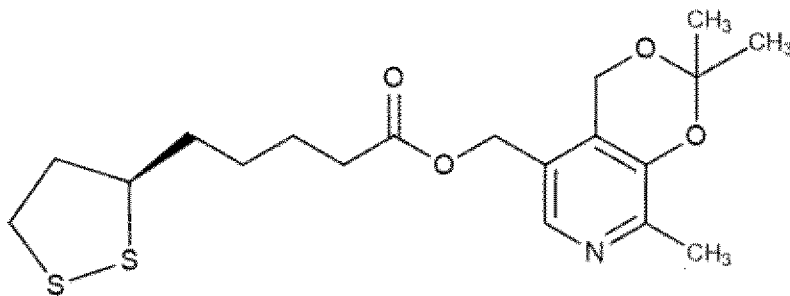
、

[化9]



、および

[化10]



。

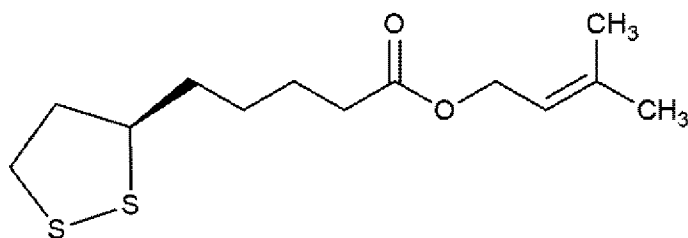
[請求項14] 眼投与される、請求項1～13のいずれか一項に記載の剤／組成物

。

[請求項15] 点眼剤または眼軟膏である、請求項1～14のいずれか一項に記載の剤／組成物。

[請求項16] 該有効成分の含有量が0.00001～10% (w/v) である、請求項1～15のいずれか一項に記載の剤／組成物。

[請求項17] [化11]



である化合物または医薬的に許容されるその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/016774

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. A61P27/02(2006.01)i, A61P27/10(2006.01)i, C07D339/04(2006.01)i, A61K9/06(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K31/385(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i
FI: A61K31/385, A61P27/02, A61P27/10, A61K31/496, A61K31/5377, A61K9/08, A61K9/06, C07D339/04 CSP

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)

Int. Cl. A61P27/02, A61P27/10, C07D339/04, A61K9/06, A61K9/08, A61K31/385, A61K31/496, A61K31/5377

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2020
Registered utility model specifications of Japan 1996-2020
Published registered utility model applications of Japan 1994-2020

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

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2009/111633 A2 (ENCORE HEALTH, LLC) 11 September 2009, claims 1-15, paragraphs [0010], [0011], [0017], [0030]	1-12, 14-16 13, 17
A	JP 2017-511816 A (ENCORE VISION INC.) 27 April 2017, claim 9	1-17
A	JP 11-269170 A (SANKYO CO., LTD.) 05 October 1999, paragraphs [0011], [0284], [0285]	1-17



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
08.06.2020

Date of mailing of the international search report
16.06.2020

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/016774

Patent Documents referred to in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2009/111633 A2	11.09.2009	JP 2008-517911 A JP 2005-506096 A JP 2012-149090 A US 2010/0317608 A1 US 2014/0243385 A1 WO 2002/013863 A2 EP 1808158 A2 EP 2939539 A1 CA 2584879 A KR 10-2007-0060165 A CN 101083999 A MX 2007004775 A AU 2007202325 A ES 2561600 T	
JP 2017-511816 A	27.04.2017	US 2016/0354340 A1 claim 9 WO 2015/134510 A1 EP 3113613 A1 CA 2941518 A AU 2015227307 A KR 10-2016-0145558 A CN 106455563 A MX 2016011290 A	
JP 11-269170 A	05.10.1999	US 6013663 A columns 3, second paragraph US 6313164 B1 EP 869126 A1 EP 1070710 A2 CA 2233682 A AU 5970298 A KR 10-1998-0081044 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61P 27/02(2006.01)i; A61P 27/10(2006.01)i; C07D 339/04(2006.01)i; A61K 9/06(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61K 31/385(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i FI: A61K31/385; A61P27/02; A61P27/10; A61K31/496; A61K31/5377; A61K9/08; A61K9/06; C07D339/04 CSP										
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）） A61P27/02; A61P27/10; C07D339/04; A61K9/06; A61K9/08; A61K31/385; A61K31/496; A61K31/5377										
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 <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2020年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2020年	日本国実用新案登録公報	1996-2020年	日本国登録実用新案公報	1994-2020年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2020年									
日本国実用新案登録公報	1996-2020年									
日本国登録実用新案公報	1994-2020年									
国際調査で利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 (STN)										
C. 関連すると認められる文献										
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号								
X	WO 2009/111633 A2 (ENCORE HEALTH, LLC) 11.09.2009 (2009-09-11) claims1-15, [0010], [0011], [0017], [0030]	1-12, 14-16								
A		13, 17								
A	JP 2017-511816 A (アンコール・ヴィジョン・インコーポレイテッド) 27.04.2017 (2017-04-27) 請求項 9	1-17								
A	JP 11-269170 A (三共株式会社) 05.10.1999 (1999-10-05) 段落0011, 0284, 0285	1-17								
☐ 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、一般的な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抵触するものではなく、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 08.06.2020		国際調査報告の発送日 16.06.2020								
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 六笠 紀子 4C 9735 電話番号 03-3581-1101 内線 3439								

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2020/016774

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2009/111633	A2	11.09.2009	JP	2008-517911	A	
				JP	2005-506096	A	
				JP	2012-149090	A	
				US	2010/0317608	A1	
				US	2014/0243385	A1	
				WO	2002/013863	A2	
				EP	1808158	A2	
				EP	2939539	A1	
				CA	2584879	A	
				KR	10-2007-0060165	A	
				CN	101083999	A	
				MX	2007004775	A	
				AU	2007202325	A	
				ES	2561600	T	
JP	2017-511816	A	27.04.2017	US	2016/0354340	A1	
				claim9			
				WO	2015/134510	A1	
				EP	3113613	A1	
				CA	2941518	A	
				AU	2015227307	A	
				KR	10-2016-0145558	A	
				CN	106455563	A	
JP	11-269170	A	05.10.1999	US	6013663	A	
				column3, 2nd para			
				US	6313164	B1	
				EP	869126	A1	
				EP	1070710	A2	
				CA	2233682	A	
				AU	5970298	A	
				KR	10-1998-0081044	A	