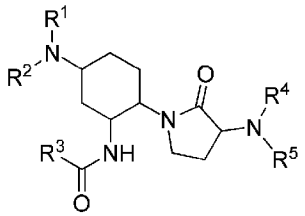
明　細　書

発明の名称 ： 後眼部疾患の予防または治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、３－アミノ－２－オキソピロリジン誘導体、特に、式（１）：

[化1]



(1)

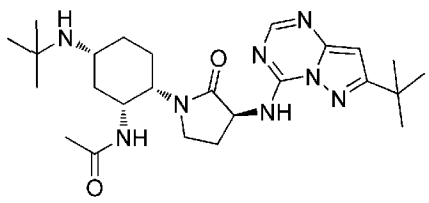
で示される化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩（以下、「本化合物」ともいう）を有効成分として含有する後眼部疾患の予防または治療剤に関する。

背景技術

[0002] 後眼部疾患とは、一般に硝子体、網膜、脈絡膜、強膜または視神経における疾患を言い、これらの疾患は、新生血管発現と深く関わっている。すなわち、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症、ぶどう膜炎などの後眼部疾患においては新生血管発現の亢進が病態形成および病態進行の主たる要因であり、血管新生を阻害することがこれらの疾患の治療に有用であることが知られている（非特許文献１、非特許文献２）。

[0003] 一方、式（１ｂ）：

[化2]



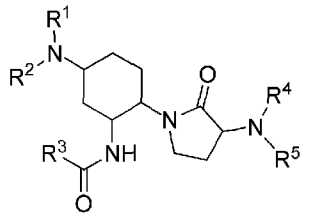
(1b)

で示される化合物がＣＣＲ－２およびＣＣＲ－５受容体阻害活性を有することが記載されており、当該化合物が炎症性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、癌および／または循環器疾患の治療に有用であることが示されてい

る（特許文献１）。

[0004] しかしながら、３－アミノ－２－オキソピロリジン誘導体、特に、式（１）：

[化3]



(1)

で示される化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩（本化合物）の後眼部疾患に対する予防または治療効果について検討した報告はない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開２０１１／０４６９１６号パンフレット

非特許文献

[0006] 非特許文献1：日眼会誌、１０３、９２３－９４７（１９９９）

非特許文献2：新図説臨床眼科講座第５巻「網膜硝子体疾患」、Ｐ．１８４－１８９、２３２－２３７（２０００）

発明の概要

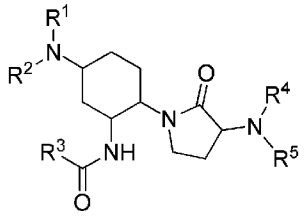
発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の課題は、３－アミノ－２－オキソピロリジン誘導体を有効成分として含有する後眼部疾患の予防または治療剤を提供することである。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、３－アミノ－２－オキソピロリジン誘導体を有効成分として含有する後眼部疾患の予防または治療剤を探索すべく鋭意研究を行ったところ、式（１）：

[化4]



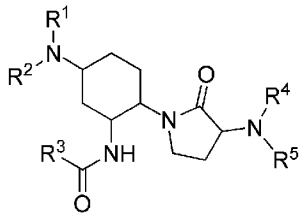
(1)

で示される化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩が、網膜や脈絡膜といった後眼部組織において優れた血管新生阻害作用および血管透過性亢進抑制作用を有することを見出し、本化合物が後眼部疾患に対して優れた予防または治療効果を有することを見出し、本発明に至った。

[0009] すなわち、本発明は以下に関する。

[0010] 本発明は、式（１）：

[化5]



(1)

［式（１）中、

R^1およびR^2は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、またはハロゲン原子で置換された低級アルキル基を示し；

R^3は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、またはハロゲン原子で置換された低級アルキル基を示し；

R^4は、水素原子、低級アルキル基、またはハロゲン原子で置換された低級アルキル基を示し；

R^5は、非置換またはR^6で置換されている、含窒素二環式芳香環基を示し；

R^6は、ハロゲン原子、低級アルキル基、またはハロゲン原子で置換された低級アルキル基を示す］

で示される化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する後眼部疾患の予防または治療剤である。

[0011] また、本発明の他の態様は、

上記式（１）中、

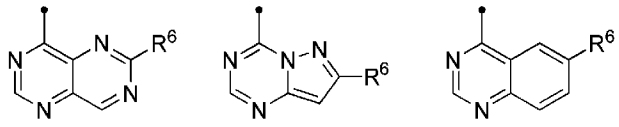
R^1およびR^2が、同一または異なって、水素原子または低級アルキル基を示し；

R^3が、水素原子または低級アルキル基を示し；

R^4が、水素原子または低級アルキル基を示し；

R^5が、式（２ａ）、（２ｂ）または（２ｃ）：

[化6]



(2a) (2b) (2c)

を示し；

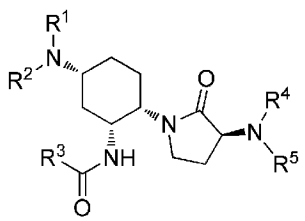
R^6が、低級アルキル基またはハロゲンで置換された低級アルキル基を示す、

化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する後眼部疾患の予防または治療剤である。ここで、式（２ａ）、（２ｂ）または（２ｃ）中の・は、R^5が結合する窒素原子との結合点を示す。

[0012] また、本発明の他の態様は、上記式（１）で示される化合物が、

式（１’）：

[化7]



(1')

で示される、

化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する後眼部疾患の予防または治療剤である。

[0013] また、本発明の他の態様は、

上記式（１）または式（１’）中、

R^1が、水素原子を示し；

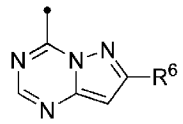
R^2が、ｔｅｒｔ－ブチルを示し；

R^3が、メチルを示し；

R^4が、水素原子を示し；

R^5が、式（２ｂ）：

[化8]



(2b)

を示し；

R^6が、ｔｅｒｔ－ブチルを示す、

化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する後眼部疾患の予防または治療剤である。ここで、式（２ｂ）中の・は、R^5が結合する窒素原子との結合点を示す。

[0014] また、本発明の他の態様は、上記式（１）で示される化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する後眼部疾患の予防または治療剤であって、後眼部疾患が、硝子体、網膜、脈絡膜、強膜または視神経における疾患である、予防または治療剤である。

[0015] また、本発明の他の態様は、上記式（１）で示される化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩を有

効成分として含有する後眼部疾患の予防または治療剤であって、後眼部疾患が、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、網膜色素変性症、増殖性硝子体網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、ぶどう膜炎、レーベル病、未熟児網膜症、網膜剥離、網膜色素上皮剥離、中心性漿液性脈絡網膜症、中心性滲出性脈絡網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、多発性脈絡膜炎、新生血管黄斑症、網膜動脈瘤、網膜血管腫状増殖、これらの疾患に起因する視神経障害、緑内障に起因する視神経障害および虚血性視神経障害からなる群より選択される少なくとも１種である、予防または治療剤である。

[0016] また、本発明の他の態様は、上記式（１）で示される化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する後眼部疾患の予防または治療剤であって、後眼部疾患が、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症およびぶどう膜炎からなる群より選択される少なくとも１種である、予防または治療剤である。

[0017] また、本発明の他の態様は、上記式（１）で示される化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する脈絡膜血管新生阻害剤である。

[0018] また、本発明の他の態様は、上記式（１）で示される化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する後眼部疾患の予防または治療剤であって、投与形態が、点眼投与、硝子体内投与、結膜下投与、結膜嚢内投与、テノン嚢下投与または経口投与である、予防もしくは治療剤、または阻害剤である。

[0019] また、本発明の他の態様は、上記式（１）で示される化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する後眼部疾患の予防または治療剤であって、剤型が、点眼剤、眼軟膏、挿入剤、貼布剤、注射剤、錠剤、細粒剤またはカプセル剤である、予防もしくは治療剤、または阻害剤である。

[0020] さらに、本発明は以下にも関する。

[0021] 本発明の他の態様は、後眼部疾患の予防または治療における使用のための上記式（１）で示される化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩である。

[0022] 本発明の他の態様は、後眼部疾患の予防または治療用の医薬の製造のための上記式（１）で示される化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩の使用である。

[0023] 本発明の他の態様は、治療有効量の上記式（１）で示される化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩および添加剤を含む、後眼部疾患の予防または治療のための医薬組成物である。

[0024] 本発明の他の態様は、後眼部疾患の予防または治療のための方法であって、上記式（１）で示される化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む方法である。

発明の効果

[0025] 本発明によれば、上記式（１）で示される化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、後眼部疾患の予防または治療剤を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0026] 以下に本発明について詳しく説明する。

[0027] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示す。

[0028] 「低級アルキル基」とは、炭素原子数が１～８個の直鎖または分枝のアルキル基を示し、炭素原子数が１～６個の直鎖または分枝のアルキル基が好ましい。具体例として、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソペンチルなどが挙げられる。

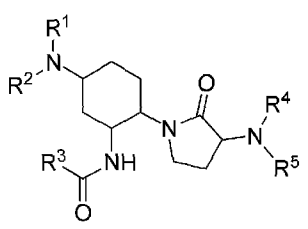
[0029] 「ハロゲン原子で置換された低級アルキル基」とは、１または複数個（例えば、２または３個）のハロゲン原子で置換された低級アルキル基を示し、３個のハロゲン原子で置換された低級アルキル基が好ましい。具体例として、トリフルオロメチルなどが挙げられる。なお、ハロゲン原子が複数個存在する場合、それらのハロゲン原子は同一または異なっていてもよい。

[0030] 「含窒素二環式芳香環基」とは、環原子の少なくとも１個は窒素原子である、二環式の芳香環を示し、例えば、環原子が８、９または１０個であり、かつ環原子として窒素原子が１、２、３または４個含まれる芳香環が好ましい。具体例として、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル、キノキサリニル、キナゾリン、ベンゾトリアゾリル、インドリル、インダゾリル、ピラゾロ［１，５－ａ］［１，３，５］トリアジン、ピリミド［５，４－ｄ］ピリミジンなどが挙げられる。

[0031] 本発明の後眼部疾患の予防または治療剤に含まれる化合物は、有機合成化学の分野における通常の方法に従って製造することができる。例えば、国際公開２０１１／０４６９１６号パンフレットなどに記載された方法に準じて製造することができる。また、当該化合物の幾何異性体（シス－トランス異性体）、光学異性体（エナンチオマー、ジアステレオマー）または互変異性体は、カラムクロマトグラフィー、ＨＰＬＣなどの通常の方法により、単離、精製することもできる。

[0032] 本発明の後眼部疾患の予防または治療剤に含まれる化合物は、式（１）：

[化9]



(1)

で示される化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩である。

[0033] 上記式（１）で表される化合物に幾何異性体（シス－トランス異性体）、光学異性体（エナンチオマー、ジアステレオマー）または互変異性体が存在する場合は、それらも当該式（１）で表される化合物の範囲に含まれる。また、当該式（１）で表される化合物は、その幾何異性体（シス－トランス異性体）、光学異性体（エナンチオマー、ジアステレオマー）および互変異性体の群から選択される１または２以上の異性体の混合物であってもよい。

[0034] 上記式（１）中、R^1およびR^2は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、またはハロゲン原子で置換された低級アルキル基を示す。

[0035] 上記式（１）中、R^3は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、またはハロゲン原子で置換された低級アルキル基を示す。

[0036] 上記式（１）中、R^4は、水素原子、低級アルキル基、またはハロゲン原子で置換された低級アルキル基を示す。

[0037] 上記式（１）中、R^5は、非置換またはR^6で置換されている、含窒素二環式芳香環基を示す。

[0038] 上記式（１）中、R^6は、ハロゲン原子、低級アルキル基、またはハロゲン原子で置換された低級アルキル基を示す。

[0039] 各置換基の好ましい例を以下に示す。

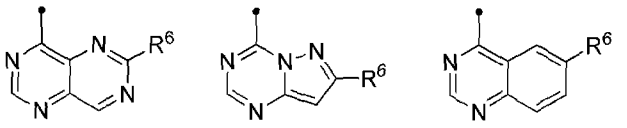
[0040] 上記式（１）中、R^1およびR^2は、好ましくは、同一または異なって、水素原子または低級アルキル基であり、より好ましくは、R^1が水素原子、R^2が低級アルキル基であり、特に好ましくは、R^1が水素原子、R^2がｔｅｒｔ－ブチルである。

[0041] 上記式（１）中、R^3は、好ましくは低級アルキル基であり、特に好ましくはメチルである。

[0042] 上記式（１）中、R^4は、好ましくは水素原子である。

[0043] 上記式（１）中、R^5は、好ましくは、式（２ａ）、（２ｂ）または（２ｃ）：

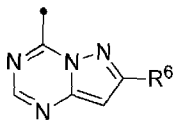
[化10]



(2a) (2b) (2c)

であり、特に好ましくは、式（２ｂ）：

[化11]



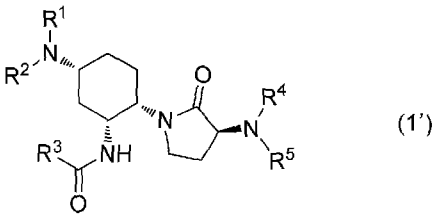
(2b)

である。ここで、式（２ａ）、（２ｂ）または（２ｃ）中の・は、Ｒ^{5}が結合する窒素原子との結合点を示す。

[0044] Ｒ^{6}は、好ましくは、低級アルキル基またはハロゲン原子で置換された低級アルキル基であり、より好ましくは、ｔｅｒｔ－ブチルまたはトリフルオロメチルであり、最も好ましくはｔｅｒｔ－ブチルである。

[0045] 上記式（１）は、好ましくは式（１’）：

[化12]

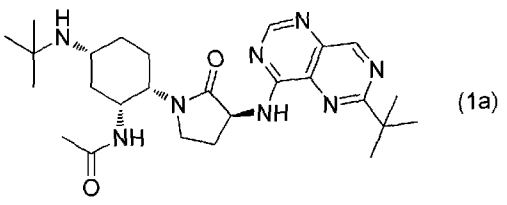


(1')

である。

[0046] 上記式（１）または式（１’）で示される化合物の具体例としては、式（１ａ）：

[化13]

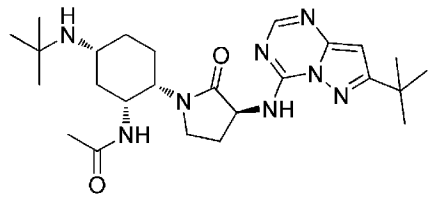


(1a)

で示される、Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ，５Ｒ）－２－（（Ｓ）－３－（（６－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピリミド［５，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－オキソピロリジン－１－イル）－５－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）シクロヘキシル）アセトアミド（以下、「化合物１ａ」ともいう）、そのエナンチオマー及びジアステレオマー、並びにそれらの混合物（例えば、ラセミ混合物、ジアステレオ混合物など）が挙げられる。

[0047] 上記式（１）または式（１’）で示される化合物の具体例としては、式（１ｂ）：

[化14]

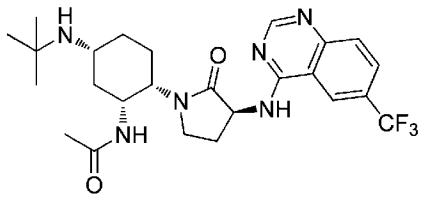


(1b)

で示される、Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ，５Ｒ）－５－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（Ｓ）－３－（７－ｔｅｒｔ－ブチルピラゾロ［１，５－ａ］［１，３，５］トリアジン－４－イルアミノ）－２－オキソピロリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトアミド（以下、「化合物１ｂ」ともいう）、そのエナンチオマー及びジアステレオマー、並びにそれらの混合物（例えば、ラセミ混合物、ジアステレオ混合物など）が挙げられる。

[0048] 上記式（１）または式（１’）で示される化合物の具体例としては、式（１ｃ）：

[化15]



(1c)

で示される、Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ，５Ｒ）－５－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（Ｓ）－２－オキソ－３－（（６－（トリフルオロメチル）キナ

ゾリン－４－イル）アミノ）ピロリジン－１－イル）シクロヘキシル）アセトアミド（以下、「化合物１ｃ」ともいう）、そのエナンチオマー及びジアステレオマー、並びにそれらの混合物（例えば、ラセミ混合物、ジアステレオ混合物など）が挙げられる。

[0049] 上記式（１）、（１’）、（１ａ）、（１ｂ）または（１ｃ）で示される化合物の「薬学的に許容される塩」とは、例えば、無機酸との塩または有機酸との塩が挙げられる。無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などが挙げられる。有機酸としては、例えば、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、グルコヘプト酸、グルクロン酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、乳酸、馬尿酸、１，２－エタンジスルホン酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、オレイン酸、パモ酸、ポリガラクツロン酸、ステアリン酸、タンニン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、硫酸ラウリルエステル、硫酸メチル、ナフタレンスルホン酸、スルホサリチル酸などが挙げられる。

[0050] 上記式（１）、（１’）、（１ａ）、（１ｂ）または（１ｃ）で示される化合物は、水和物または溶媒和物の形態をとっていてもよい。

[0051] 上記式（１）、（１’）、（１ａ）、（１ｂ）または（１ｃ）で示される化合物に結晶多形および結晶多形群（結晶多形システム）が存在する場合には、それらの結晶多形体および結晶多形群（結晶多形システム）も本化合物の範囲に含まれる。ここで、結晶多形群（結晶多形システム）とは、それら結晶の製造、晶出、保存などの条件および状態（なお、本状態には製剤化した状態も含む）により、結晶形が種々変化する場合の各段階における結晶形およびその過程全体を意味する。

[0052] 本発明において、後眼部疾患とは、硝子体、網膜、脈絡膜、強膜または視神経における疾患である。後眼部疾患としては、加齢黄斑変性（滲出型加齢黄斑変性、萎縮型加齢黄斑変性、初期加齢黄斑変性）、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、網膜色素変性症、増殖性硝子体網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜

静脈閉塞症、ぶどう膜炎、レーベル病、未熟児網膜症、網膜剥離、網膜色素上皮剥離、中心性漿液性脈絡網膜症、中心性滲出性脈絡網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、多発性脈絡膜炎、新生血管黄斑症、網膜動脈瘤、網膜血管腫状増殖、これらの疾患に起因する視神経障害、緑内障に起因する視神経障害および虚血性視神経障害からなる群より選択される少なくとも１種であることが好ましく、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症およびぶどう膜炎からなる群より選択される少なくとも１種であることが特に好ましい。

[0053] 本化合物は、後眼部疾患の治療に使用する場合、患者に対して経口的または非経口的に投与することができ、投与形態としては、経口投与、眼への局所投与（点眼投与、結膜嚢内投与、硝子体内投与、結膜下投与、テノン嚢下投与など）、静脈内投与、経皮投与などが挙げられる。本化合物を眼に局所投与する際に用いられる好ましい剤型としては、点眼剤もしくは眼軟膏剤が用いられ、または、注射剤、特に、結膜下投与剤、テノン嚢投与剤または硝子体内投与剤が用いられる。本化合物を有効成分として含有する製剤は、必要に応じて、薬学的に許容される添加剤と共に、投与に適した剤型に製剤化される。経口投与に適した剤型としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などが挙げられ、非経口投与に適した剤型としては、例えば、注射剤、点眼剤、眼軟膏、貼布剤、ゲル、挿入剤などが挙げられる。これらは当該分野で汎用されている通常の技術を用いて調製することができる。さらに本発明の治療効果の持続作用をより有効に生かすために、眼内インプラント用製剤やマイクロスフェアーなどのＤＤＳ化された製剤としてもよい。

[0054] 例えば、錠剤は、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、矯味剤などを適宜選択して用い、調製することができる。賦形剤としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、Ｄ－マンニトール、無水リン酸水素カルシウム、デンプン、ショ糖などが挙げられる。崩壊剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン、デンプン、部分アルファー化デンプン、

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、デンプン、部分アルファー化デンプン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなどが挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、含水二酸化ケイ素、硬化油などが挙げられる。コーティング剤としては、例えば、精製白糖、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。矯味剤としては、例えば、クエン酸、アスパルテーム、アスコルビン酸、メントールなどが挙げられる。

[0055] 例えば、注射剤は、等張化剤、緩衝化剤、界面活性剤、増粘剤などを必要に応じて選択して用い、調製することができる。等張化剤としては、例えば、塩化ナトリウムなどが挙げられる。緩衝化剤としては、例えば、リン酸ナトリウムなどが挙げられる。界面活性剤としては、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレートなどが挙げられる。増粘剤としては、例えば、メチルセルロースなどが挙げられる。

[0056] 例えば、点眼剤は、等張化剤、緩衝化剤、界面活性剤、安定化剤、防腐剤などから必要に応じて選択して用い、調製することができ、ｐＨは眼科製剤に許容される範囲内にあればよいが、通常４～８の範囲内が好ましい。等張化剤としては、例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリンなどが挙げられる。緩衝化剤としては、例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。界面活性剤としては、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシル４０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。安定化剤としては、例えば、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウムなどが挙げられる。防腐剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベンなどが挙げられる。

[0057] 例えば、眼軟膏は、白色ワセリン、流動パラフィンなどの汎用される基剤を用い、調製することができる。

[0058] 例えば、挿入剤は、生体分解性ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸などの生体分解性ポリマーを本化合物とともに粉砕混合し、この粉末を圧縮成型することにより、調製することができ、必要に応じて、賦形剤、結合剤、安定化剤、ｐＨ調整剤を用いることができる。

[0059] 例えば、眼内インプラント用製剤は、生体分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸・グリコール酸共重合体、ヒドロキシプロピルセルロースなどの生体分解性ポリマーを用い、調製することができる。

[0060] 本化合物の投与量は、剤型、投与すべき患者の症状の軽重、年令、体重、眼球容積、医師の判断などに応じて適宜変えることができるが、経口投与の場合、一般には、成人に対し１日あたり０．０１～１００００ｍｇ、好ましくは０．１～５０００ｍｇ、より好ましくは０．５～２５００ｍｇを１回または数回に分けて投与することができ、注射剤の場合、一般には、成人に対し０．０００１～２０００ｍｇを１回または数回に分けて投与することができる。また、点眼剤または挿入剤の場合には、０．０００００１～１０％（ｗ／ｖ）、好ましくは０．００００１～１％（ｗ／ｖ）、より好ましくは０．０００１～０．１％（ｗ／ｖ）の有効成分濃度のものを１日１回または数回投与することができる。さらに、貼布剤の場合は、成人に対し０．０００１～２０００ｍｇを含有する貼布剤を貼布することができ、眼内インプラント用製剤の場合は、成人に対し０．０００１～２０００ｍｇ含有する眼内インプラント用製剤を眼内にインプラントすることができる。

実施例

[0061] 以下に、薬理試験の結果および製剤例を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[0062] ［薬理試験１］

レーザー誘発ラット脈絡膜血管新生モデル（Ｉｎｖｅｓｔ．Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．Ｖｉｓ．Ｓｃｉ．，４０（２），４５９－４６６（１９９））を用いて、本化合物の有用性を評価した。

[0063]（クリプトンレーザー誘発ラット脈絡膜血管新生モデル動物の作製方法）

ラットに５％（Ｗ／Ｖ）塩酸ケタミン注射液および２％塩酸キシラジン注射液の混合液（７：１）１ｍＬ／ｋｇを筋肉内投与して全身麻酔し、０．５％（Ｗ／Ｖ）トロピカミド－０．５％塩酸フェニレフリン点眼液を点眼して散瞳させた後、クリプトンレーザー光凝固装置により光凝固を行った。光凝固は、眼底後局部において、太い網膜血管を避け、焦点を網膜深層に合わせて１眼につき８ヶ所散在状に実施した（凝固条件：スポットサイズ１００μｍ、出力１００ｍＷ、凝固時間０．１秒）。光凝固後、眼底撮影を行い、レーザー照射部位を確認した。

[0064]（試験化合物）

本薬理試験では、本化合物として、国際公開２０１１／０４６９１６号パンフレットに記載の合成方法に準じて合成した上記化合物１ｂを使用した。

[0065]（薬物投与方法）

化合物１ｂを１％（Ｗ／Ｖ）メチルセルロース液（メチルセルロースを精製水に溶解させて調製）に２０ｍｇ／ｍＬになるように混合し、１００ｍｇ／ｋｇの用量で化合物１ｂ含有投与液を光凝固手術日より手術日を含めて７日間１日２回経口投与した。なお、基剤投与群には１％（Ｗ／Ｖ）メチルセルロース液を同様に投与した。

[0066]（評価方法）

光凝固後７日目、ラットに５％（Ｗ／Ｖ）塩酸ケタミン注射液および２％塩酸キシラジン注射液の混合液（７：１）１ｍＬ／ｋｇを筋肉内投与して全身麻酔し、０．５％（Ｗ／Ｖ）トロピカミド－０．５％塩酸フェニレフリン点眼液を点眼して散瞳させた後、１０％フルオレセイン溶液０．１ｍＬを陰茎静脈から注入して、蛍光眼底造影を行った。蛍光眼底造影で、蛍光漏出が認められなかったスポットを陰性（血管新生なし）、蛍光漏出が認められたスポットを陽性と判断した。また、若干の蛍光漏出が認められる光凝固部位は、それが２箇所存在した時に陽性（血管新生あり）と判定した。その後、式１に従い、レーザー照射８ヶ所のスポットに対する陽性スポット数から脈

絡膜血管新生発生率（％）を算出し、式２に従い、評価薬物の抑制率（％）を算出した。化合物１ｂの結果を表１に示す。なお、各投与群の例数は７または８である。

[0067] ［式１］：

脈絡膜血管新生発生率（％）＝（陽性スポット数／全光凝固部位数）×１００

[0068] ［式２］：

抑制率（％）＝｛（A_0－A_X）／A_0｝×１００

A_0：基剤投与群の脈絡膜血管新生発生率

A_X：薬物投与群の脈絡膜血管新生発生率

[0069] [表1]

群構成	抑制率（％）
化合物１ｂ　１００ｍｇ／ｋｇ	６６．６

[0070] 表１から明らかなように、化合物１ｂが、レーザー誘発ラット脈絡膜血管新生モデル動物において脈絡膜血管新生を阻害することが示された。以上の結果から、本化合物が、後眼部疾患に対して優れた予防または治療効果を有することが示された。

[0071] ［製剤例］

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

[0072] 処方例１　点眼剤

１００ｍＬ中

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

[0073] 滅菌精製水に本化合物およびそれ以外の上記成分を加え、これらを十分に混合して点眼液を調製する。本化合物の添加量を変えることにより、濃度が０．０５％（ｗ／ｖ）～１％（ｗ／ｖ）の点眼剤を調製できる。

[0074] 処方例２　眼軟膏

１００ｇ中

本化合物	０．３ｇ
流動パラフィン	１０．０ｇ
白色ワセリン	適量

[0075] 均一に溶融した白色ワセリンおよび流動パラフィンに、本化合物を加え、これらを十分に混合した後に徐々に冷却することで眼軟膏を調製する。本化合物の添加量を変えることにより、濃度が０．０５％（ｗ／ｖ）～１％（ｗ／ｗ）の眼軟膏を調製できる。

[0076] 処方例３　錠剤

１００ｍｇ中

本化合物	１ｍｇ
乳糖	６６．４ｍｇ
トウモロコシデンプン	２０ｍｇ
カルボキシメチルセルロースカルシウム	６ｍｇ
ヒドロキシプロピルセルロース	６ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	０．６ｍｇ

[0077] 本化合物、乳糖を混合機中で混合し、その混合物にカルボキシメチルセルロースカルシウムおよびヒドロキシプロピルセルロースを加えて造粒し、得られた顆粒を乾燥後整粒し、その整粒顆粒にステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、打錠機で打錠する。また、本化合物、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよびヒドロキシプロピルセルロースの添加量を適宜変えることにより、１００ｍｇ中の本化合物の含有量が０．１ｍｇ～５０ｍｇの錠剤を調製できる。

[0078] 処方例４　注射剤または硝子体内投与剤

１０ｍＬ中

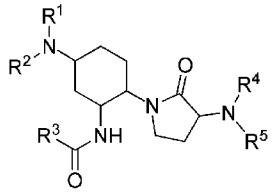
本化合物	１０ｍｇ
塩化ナトリウム	９０ｍｇ
ポリソルベート８０	適量
滅菌精製水	適量

[0079] 滅菌精製水に本化合物およびそれ以外の上記成分を加え、充分に混合して溶解または懸濁し注射剤を調製する。本化合物およびそれ以外の上記成分の添加量を適宜変えることにより、１０ｍｌ中の本化合物の含有量が２ｍｇ～２００ｍｇの注射剤を調製できる。このようにして調製した注射剤は眼内投与のための注射剤、例えば硝子体内投与剤として投与することができる。

請求の範囲

[請求項1] 式（１）：

[化16]



(1)

［式（１）中、

R^1およびR^2は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、またはハロゲン原子で置換された低級アルキル基を示し；

R^3は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、またはハロゲン原子で置換された低級アルキル基を示し；

R^4は、水素原子、低級アルキル基、またはハロゲン原子で置換された低級アルキル基を示し；

R^5は、非置換またはR^6で置換されている、含窒素二環式芳香環基を示し；

R^6は、ハロゲン原子、低級アルキル基、またはハロゲン原子で置換された低級アルキル基を示す］

で示される化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、後眼部疾患の予防または治療剤。

[請求項2] 式（１）中、

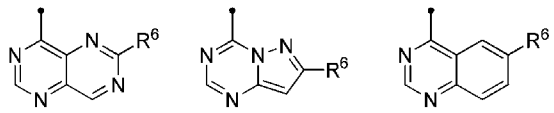
R^1およびR^2が、同一または異なって、水素原子または低級アルキル基を示し；

R^3が、水素原子または低級アルキル基を示し；

R^4が、水素原子または低級アルキル基を示し；

R^5が、式（２ａ）、（２ｂ）または（２ｃ）：

[化17]



(2a) (2b) (2c)

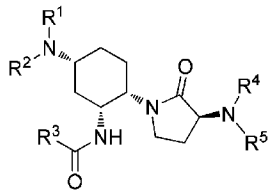
を示し；

R^{6}が、低級アルキル基またはハロゲン原子で置換された低級アルキル基を示す、

請求項１記載の予防または治療剤。

[請求項3] 式（１）が、式（１’）：

[化18]



(1')

を示す、請求項１または２記載の予防または治療剤。

[請求項4] 式（１）または式（１’）中、

R^{1}が、水素原子を示し、

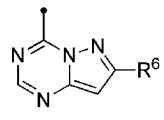
R^{2}が、ｔｅｒｔ－ブチルを示し；

R^{3}が、メチルを示し；

R^{4}が、水素原子を示し；

R^{5}が、式（２ｂ）：

[化19]



(2b)

を示し；

R^{6}が、ｔｅｒｔ－ブチルを示す、請求項１～３のいずれか１項記載の後眼部疾患の予防または治療剤。

[請求項5] 後眼部疾患が、硝子体、網膜、脈絡膜、強膜または視神経における疾患である、請求項１～４のいずれか１項記載の予防または治療剤。

[請求項6] 後眼部疾患が、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、網膜色素変性症、増殖性硝子体網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、ぶどう膜炎、レーベル病、未熟児網膜症、網膜剥離、網膜色素上皮剥離、中心性漿液性脈絡網膜症、中心性滲出性脈絡網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、多発性脈絡膜炎、新生血管黄斑症、網膜動脈瘤、網膜血管腫状増殖、これらの疾患に起因する視神経障害、緑内障に起因する視神経障害および虚血性視神経障害からなる群より選択される少なくとも１種である、請求項１～４のいずれか１項記載の予防または治療剤。

[請求項7] 後眼部疾患が、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症およびぶどう膜炎からなる群より選択される少なくとも１種である、請求項６記載の予防または治療剤。

[請求項8] 上記式（１）で示される化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、脈絡膜血管新生阻害剤。

[請求項9] 投与形態が、点眼投与、硝子体内投与、結膜下投与、結膜嚢内投与、テノン嚢下投与または経口投与である、請求項１～８のいずれか１項記載の予防もしくは治療剤、または阻害剤。

[請求項10] 剤型が、点眼剤、眼軟膏、挿入剤、貼布剤、注射剤、錠剤、細粒剤またはカプセル剤である、請求項１～９のいずれか１項記載の予防もしくは治療剤、または阻害剤。