

(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2016-516762

(P2016-516762A)

(43) 公表日 平成28年6月9日(2016.6.9)

(51) Int.Cl.

**A61K 31/4375 (2006.01)**  
**A61P 11/00 (2006.01)**  
**A61P 11/06 (2006.01)**  
**A61P 29/00 (2006.01)**  
**A61P 19/02 (2006.01)**

F 1

A 61 K 31/4375  
A 61 P 11/00  
A 61 P 11/06  
A 61 P 29/00  
A 61 P 19/02

テーマコード(参考)

4 C 08 4  
4 C 08 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-507059 (P2016-507059)  
(86) (22) 出願日 平成26年4月9日 (2014.4.9)  
(85) 翻訳文提出日 平成27年12月7日 (2015.12.7)  
(86) 國際出願番号 PCT/GB2014/051109  
(87) 國際公開番号 WO2014/167327  
(87) 國際公開日 平成26年10月16日 (2014.10.16)  
(31) 優先権主張番号 1306411.8  
(32) 優先日 平成25年4月9日 (2013.4.9)  
(33) 優先権主張国 英国(GB)  
(31) 優先権主張番号 1306413.4  
(32) 優先日 平成25年4月9日 (2013.4.9)  
(33) 優先権主張国 英国(GB)

(71) 出願人 515281581  
クレスセット バイオモレキュラー ディ  
スカバリー リミテッド  
イギリス国 エスジー8 Oエスエス ケ  
ンブリッジシャー リッティントン バッ  
シングボーン ロード ニュー ケンブリ  
ッジ ハウス  
(74) 代理人 100079049  
弁理士 中島 淳  
(74) 代理人 100084995  
弁理士 加藤 和詳  
(72) 発明者 ロタウル、アラン レスリー  
イギリス国 オーエックス20 1エーエ  
ー オックスフォードシャー ウッドスト  
ック ヒル ライズ 4  
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】炎症性障害の治療

## (57) 【要約】

本発明は、炎症性障害の治療において使用するためのナリジクス酸およびナリジクス酸のアナログを提供する。

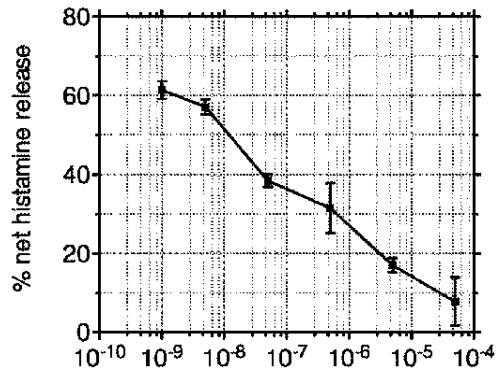


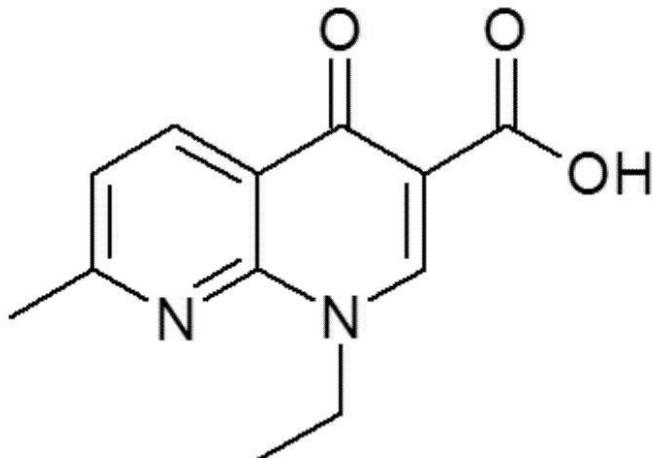
Figure 1 Nalidixic acid log [M]

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

炎症性障害の治療または予防において使用するための式(Ⅰ)のナリジクス酸もしくはアナログまたはそれらの医薬上許容される塩。

## 【化1】



10

(I)

20

## 【請求項 2】

前記炎症性疾患は、呼吸器疾患、例えば喘息または慢性閉塞性肺疾患、慢性変性疾患、例えば関節リウマチ、変形性関節症または骨粗鬆症、皮膚病変、例えば、乾癬、強皮症またはアトピー性皮膚炎、慢性脱髄疾患、例えば多発性硬化症、炎症性腸疾患、例えば潰瘍性大腸炎またはクローン病、歯科疾患、例えば歯周病または歯肉炎、全身性エリテマトーデス、糖尿病性網膜症、ループス腎炎、IgA腎症または糸球体腎炎、移植片対宿主病または眼科状態である、請求項1に記載の使用のための化合物。

## 【請求項 3】

前記化合物は、局所送達のために調製される、請求項1または請求項2に記載の使用のための化合物。

## 【請求項 4】

前記化合物は、皮膚、肺または消化管への局所送達のために調製される、請求項3に記載の使用のための化合物。

## 【請求項 5】

前記化合物は、皮膚への局所送達のために調製され、前記状態は例えば乾癬、強皮症またはアトピー性皮膚炎などの皮膚の状態である、請求項1～請求項4のいずれかに記載の使用のための化合物。

## 【請求項 6】

前記化合物は、肺への局所送達のために調製され、前記状態は例えば喘息または慢性閉塞性肺疾患などの肺の状態である、請求項1～請求項4のいずれかに記載の使用のための化合物。

## 【請求項 7】

前記化合物は消化管への局所送達のために調製され、前記状態は例えば潰瘍性大腸炎またはクローン病などの炎症性の腸疾患である、請求項1～請求項4のいずれかに記載の使用のための化合物。

## 【請求項 8】

前記状態は、例えば歯周病または歯肉炎などの歯科疾患である、請求項1～請求項4のいずれかに記載の使用のための化合物。

30

40

50

**【請求項 9】**

前記化合物は、全身性送達のために調製される、請求項 1 または請求項 2 に記載の使用のための化合物。

**【請求項 10】**

前記治療は、1つ以上のグルココルチコステロイド剤、例えばベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、フルチカゾン、メプレドニゾン、モメタゾン、パラメタゾンまたはブレドニゾロンも投与される患者への前記化合物の投与を含む、請求項 1 ~ 請求項 9 のいずれかに記載の使用のための化合物。

**【請求項 11】**

前記治療は、抗血管新生性ペプチド、例えばアンジオスタチン；抗血管新生性ステロイド剤、例えば酢酸アネコルタブ；VEGF または FGF のモジュレーター、例えばザクティマ；眼使用のために調製された非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、例えばフルルビプロフェン、ジクロフェナクおよびケトロラク；グルココルチコステロイド剤、例えばメチルブレドニゾロン；ロイコトリエンモジュレーター、例えばジロイトン；抗ヒスタミン剤、例えばセチリジン、ロラチジン、ケトチフェンなど；および一般的サイトカイン／増殖因子調節剤、例えばシクロスボリン A、ホスホジエステラーゼ阻害剤などから選択される他の治療薬も投与される患者への前記化合物の投与を含む、請求項 1 ~ 請求項 10 のいずれかに記載の使用のための化合物。

10

**【請求項 12】**

前記活性薬剤および前記他の治療薬は、組み合わせて提供される、請求項 10 または請求項 11 に記載の使用のための化合物。

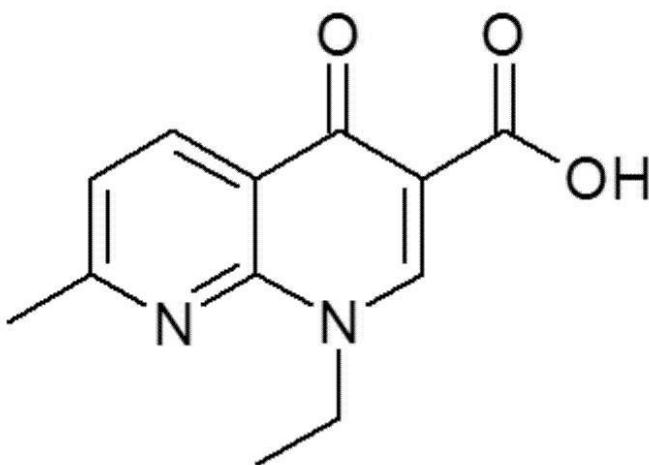
20

**【請求項 13】**

炎症性疾患の治療または予防において使用するための式 (I) のナリジクス酸もしくはアナログまたはそれらの医薬上許容される塩を含む医薬組成物。

**【化 2】**

30



40

(I)

**【請求項 14】**

局所送達のために適切である、請求項 13 に記載の使用のための医薬組成物。

**【請求項 15】**

前記化合物は、ナリジクス酸またはその医薬上許容される塩である、請求項 1 ~ 請求項 14 のいずれかに記載の使用のための化合物または使用のための医薬組成物。

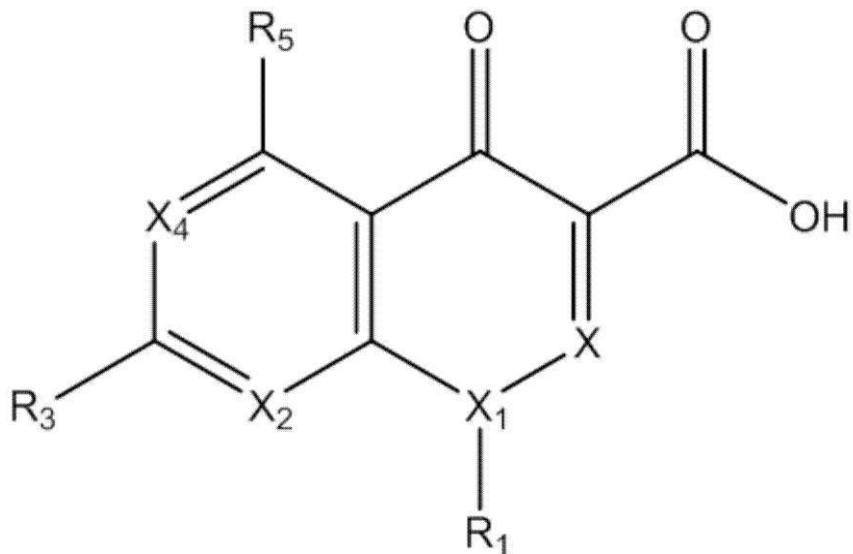
**【請求項 16】**

前記ナリジクス酸アナログは、式 (II) の化合物またはその医薬的に許容可能な塩である、請求項 1 ~ 請求項 15 のいずれかに記載の使用のための化合物または使用のための

50

医薬組成物。

【化 3】



10

(II)

20

(式中、

$X$  および  $X_1$  は、独立して CH または N を表す；

$X_2$  は、C (R<sub>2</sub>) または N を表す；

$X_4$  は、C (R<sub>4</sub>) または N を表す；

R<sub>1</sub> は、H、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CN、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、NH-アルキル、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルを表し、1つ以上のR<sub>6</sub>で置換されていてもよい；R<sub>1</sub> は、R<sub>2</sub>とともに環の一部を形成してもよい；

30

R<sub>2</sub> は、H、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CN、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、アルキル、O-アルキルまたはS-アルキルである；R<sub>2</sub> は、R<sub>1</sub>とともに環の一部を形成してもよい；

R<sub>3</sub> は、H、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CN、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、アルキル、O-アルキル、ピリジル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表し、1つ以上のR<sub>6</sub>で置換されていてもよい；R<sub>3</sub> は、R<sub>4</sub>とともに環の一部を形成してもよい；

R<sub>4</sub> は、H、F または O-アルキルである；R<sub>4</sub> は、R<sub>3</sub>とともに環の一部を形成してもよい；

R<sub>5</sub> は、H、F、Cl、アルキル、O-アルキルまたはNH<sub>2</sub> である；

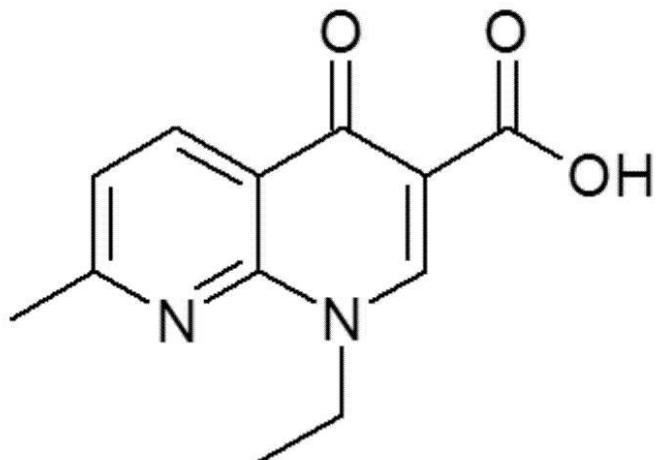
R<sub>6</sub> は、F、アルキル、NH<sub>2</sub>、NH-アルキル、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> またはOH である)

【請求項 17】

40

式(I)のナリジクス酸もしくは式(II)のナリジクス酸アナログまたはそれらの医薬的に許容可能な塩の投与により炎症状態を治療または予防するための方法。

【化4】

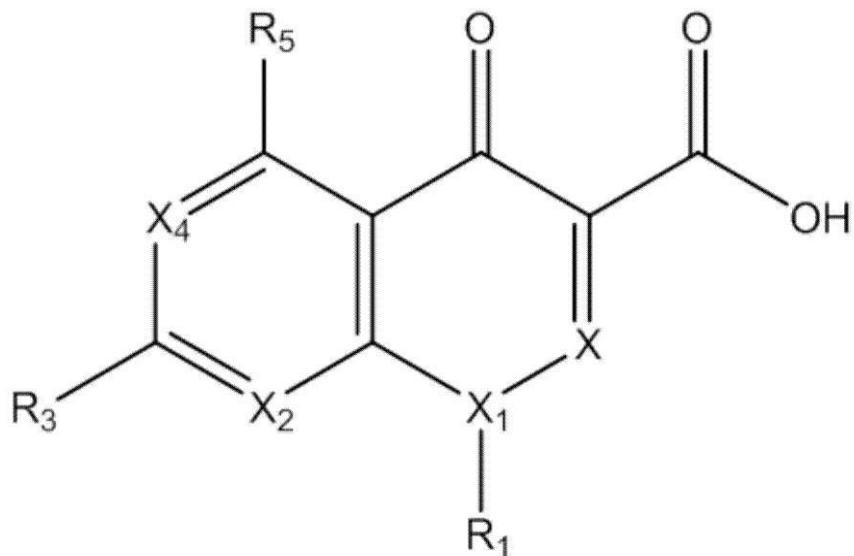


10

(I)

【化5】

20



30

(II)

40

(式中、

XおよびX<sub>1</sub>は、独立してCHまたはNを表す；X<sub>2</sub>は、C(R<sub>2</sub>)またはNを表す；X<sub>4</sub>は、C(R<sub>4</sub>)またはNを表す；R<sub>1</sub>は、H、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CN、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、NH-アルキル、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルを表し、1つ以上のR<sub>6</sub>で置換されてもよい；R<sub>1</sub>は、R<sub>2</sub>とともに環の一部を形成してもよい；R<sub>2</sub>は、H、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CN、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、アルキル、O-アルキルまたはS-アルキルである；R<sub>2</sub>は、R<sub>1</sub>とともに環の一部を形成してもよい；

50

$R_3$  は、H、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CN、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、アルキル、O-アルキル、ピリジル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表し、1つ以上のR<sub>6</sub>で置換されていてもよい； $R_3$  は、R<sub>4</sub>とともに環の一部を形成してもよい；

R<sub>4</sub> は、H、F または O-アルキルである；R<sub>4</sub> は、R<sub>3</sub> とともに環の一部を形成してもよい；

R<sub>5</sub> は、H、F、Cl、アルキル、O-アルキルまたはNH<sub>2</sub> である；

R<sub>6</sub> は、F、アルキル、NH<sub>2</sub>、NH-アルキル、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> またはOH である）

#### 【請求項 18】

(I) もしくは (II) またはそれらの医薬上許容される塩の量は、実質的抗菌活性を有していない、請求項 1 ~ 請求項 17 のいずれかに記載の使用のための化合物、使用のための組成物または方法。 10

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は、炎症性障害を治療するためのナリジクス酸およびアナログの使用に関する。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

免疫駆動性炎症事象は多数の慢性炎症性疾患の重大な原因であるが、長期の炎症は組織破壊を誘発することがあり、結果として罹患した器官の多大な損傷および結果としての障害を生じさせことがある。多くの場合、これらの疾患の正確な病因は不明である。これらの疾患には、疾患の正確な原因となる特徴は解明されていないが炎症性および組織破壊性態様が身体の独自の組織に向けられた不適切な免疫応答の結果であることが公知である自己免疫疾患が含まれる。状態には、複数の器官に関係する状態、例えば全身性エリテマトーデス (SLE) および強皮症が含まれる。他のタイプの自己免疫疾患は、特定の組織または器官、例えば筋骨格組織（例、関節リウマチ、強直性脊椎炎）、消化管（例えば、クローン (Crohn's) 病および潰瘍性大腸炎）、中枢神経系（例えば、アルツハイマー (Alzheimer's) 病、多発性硬化症、運動ニューロン疾患、パーキンソン (Parkinson's) 病および慢性疲労症候群）、臍臓 細胞（例えば、インスリン依存性真性糖尿病）、副腎（例えば、アジソン (Addison's) 病）、腎臓（例えば、グッドパスチャー (Goodpasture's) 症候群、IgA腎症、間質性腎炎）、外分泌腺（例えば、シェーグレン (Sjögren's) 症候群および自己免疫性臍炎）、皮膚（例えば、乾癬およびアトピー性皮膚炎）および肺（例えば、喘息）に関係する可能性がある。 20

#### 【0003】

さらに、病因がある程度同定されている慢性炎症性疾患が存在する。これらはさらに広範囲にわたる組織 / 器官の破壊を示すことがあり、例えば変形性関節症、歯周疾患、糖尿病性腎症、慢性閉塞性肺疾患、アテローム性動脈硬化症、移植片対宿主病、慢性骨盤内炎症性疾患、子宮内膜症、慢性肝炎および結核症などの状態が含まれる。これらの状態は、先進国世界および開発途上世界両方における疾患の主要原因であり、多くの場合に最新療法による治療を不十分にしか受けていない。例えば、皮膚構造の炎症（皮膚炎）は、酒さ性座瘡、尋常性座瘡、アレルギー性接触皮膚炎、血管性浮腫、アトピー性皮膚炎、水疱性類天疱瘡、皮膚薬物反応、多形性紅斑、紅斑性狼瘡、光線過敏性皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、強皮症および蕁麻疹を含む一連の一般的な状態である。気道の疾患、例えば喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) および特発性肺性線維症 (IPF) および消化管の炎症性疾患、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎もまた集団における疾患の重大な原因を表す。これらの疾患は、幅広い数々の療法を使用して治療されるが、それらの多くは極めて重篤な副作用を有する。 40

#### 【0004】

炎症駆動性状態に対する最新治療には、（あるとすれば）中和抗体、細胞毒物薬、コルチコステロイド剤、免疫抑制剤、抗ヒスタミン剤および抗ムスカリン剤が含まれる。これ

10

20

30

40

50

らの治療には、不便な投与経路およびコンプライアンスの問題を引き起こす重篤な副作用が関連していることが多い。

#### 【0005】

新規な効果的および安全な治療が必要とされている。

アネキシン - A 1 (リポコルチン - 1) は、1970年代後半に初めて記述された 36 kDa のタンパク質である。アネキシン - A 1 は、多数の細胞型において見いだされており、外因性および内因性グルココルチコステロイド剤の抗炎症活性を調節する際に重要な役割を果たすことが公知である。アネキシン - A 1 はステロイド剤の抗炎症活性を強化し、ステロイド剤はアネキシン - A 1 ノックアウトマウスでの動物炎症モデルにおいて無効であるが、アネキシン - A 1 自体は動物炎症モデルにおいて有効である (Perrett i M. and Dallai J. British Journal of Pharmacology (2009) 158, p 936 - 946)。

10

#### 【0006】

不活性アネキシン - A 1 は、グルココルチコイド受容体刺激の核作用によって細胞内に放出される。不活性アネキシン - A 1 は、細胞膜へ移行し、プロテインキナーゼ C によってリン酸化されて抗炎症性タンパク質として放出される。ホスファターゼ PP2A は、直接脱リン酸化によるアネキシン - A 1 の抗炎症活性の不活性化およびプロテインキナーゼ C の不活性化の原因となる (Yazid S. et al. Pharmacological Reports (2010) 62, p 511 - 517)。PP2A の阻害剤は強力な抗炎症剤を提供するであろうと仮定されている。

20

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0007】

本発明は、炎症性疾患の治療におけるナリジクス酸およびナリジクス酸のアナログの使用に関する。

#### 【課題を解決するための手段】

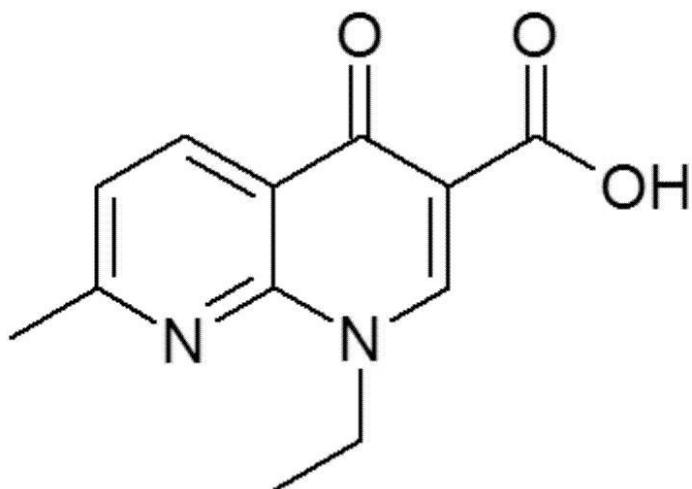
#### 【0008】

驚くべきことに、ナリジクス酸 (I) およびナリジクス酸の一部のアナログが炎症状態を治療することに有効であることを見出した。

30

#### 【0009】

#### 【化1】



40

ナリジクス酸 (I)

#### 【0010】

50

ナリジクス酸および一部のアナログは、内因性アネキシン - A 1 の抗炎症活性を強化することによるホスファターゼ P P 2 A の強力な阻害剤であることを見出した。ナリジクス酸は、腎経路によって急速に排泄され、このため不良な全身性薬物動態を有するので、尿路感染症を治療するために最も頻回に使用される抗生素である。典型的には、この薬剤は抗菌活性を達成するためには経口投与経路による 1 日 4 回の治療を必要とする。

#### 【0011】

ナリジクス酸もしくはナリジクス酸アナログまたはそれらの医薬上許容される塩の使用は、例えば上述した炎症性疾患であるがそれらに限定されない炎症性疾患の治療において有効であることを見出した。

そこで、本発明によると、ナリジクス酸およびナリジクス酸のアナログは、炎症性疾患を治療するために使用できる。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0012】

【図 1】ナリジクス酸によるヒトマスト細胞からのヒスタミン正味放出率(%)の阻害を表す図である。

【図 2】ナリジクス酸によるヒトマスト細胞からのプロスタグランジン D 2 放出の阻害を表す図である。

【図 3】ナリジクス酸の濃度増加に応答したヒトマスト細胞からのアネキシン - A 1 の放出を表す図である。

【図 4】喘息のマウスモデルにおける鼻腔内経路を介して投与されるナリジクス酸によるオボアルブミン誘導性 B A L F 好酸球数の阻害を表す図である。

【図 5】喘息のオボアルブミン誘導性マウスモデルにおけるナリジクス酸による全 B A L F 細胞数の好酸球率の阻害を表す図である。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0013】

ナリジクス酸(I)またはナリジクス酸の医薬上許容される塩の投与は、ある範囲の炎症状態の治療のために有用である。

#### 【0014】

本発明のまた別の態様によると、一般式(I I)：

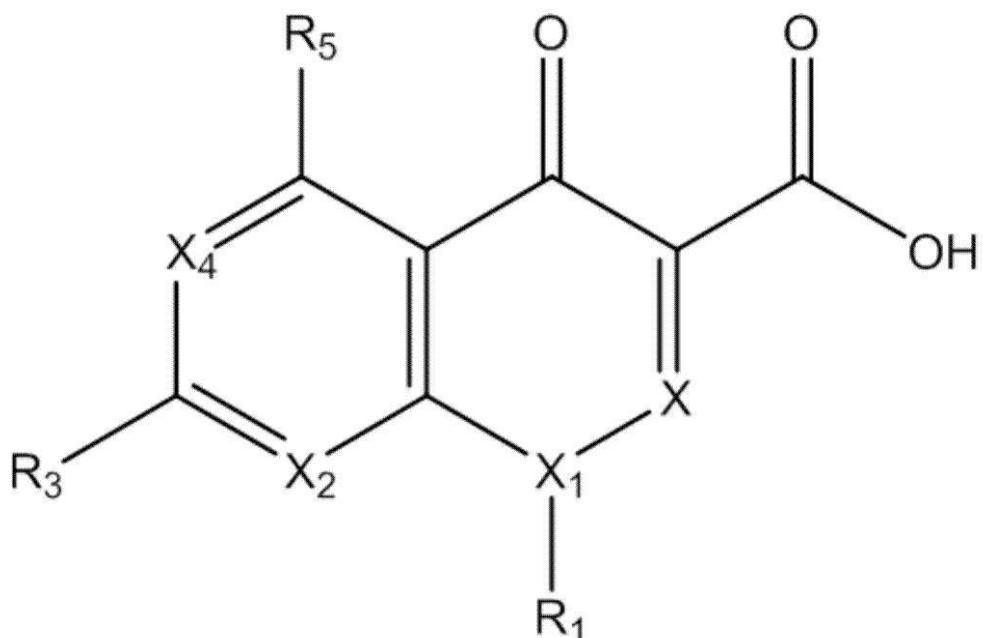
#### 【0015】

10

20

30

【化2】



(II)

20

【0016】

(式中、

XおよびX<sub>1</sub>は、独立してCHまたはNを表す；X<sub>2</sub>は、C(R<sub>2</sub>)またはNを表す；X<sub>4</sub>は、C(R<sub>4</sub>)またはNを表す；R<sub>1</sub>は、H、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CN、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、NH-アルキル、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルを表し、1つ以上のR<sub>6</sub>で置換されていてもよい；R<sub>1</sub>は、R<sub>2</sub>とともに環の一部を形成してもよい；

30

【0017】

R<sub>2</sub>は、H、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CN、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、アルキル、O-アルキルまたはS-アルキルである；R<sub>2</sub>は、R<sub>1</sub>とともに環の一部を形成してもよく、この環は、C、N、SおよびOから選択される1個以上の原子を含有する5員もしくは6員の飽和もしくは不飽和環である；

30

【0018】

R<sub>3</sub>は、H、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CN、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、アルキル、O-アルキル、ピリジル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを表し、1つ以上のR<sub>6</sub>で置換されていてもよい；R<sub>3</sub>は、R<sub>4</sub>とともに環の一部を形成してもよい；

40

【0019】

R<sub>4</sub>は、H、FまたはO-アルキルである；R<sub>4</sub>は、R<sub>3</sub>とともに環の一部を形成してもよく、この環は、C、N、SおよびOから選択される1個以上の原子を含有する5員の飽和もしくは不飽和環である；

【0020】

R<sub>5</sub>は、H、F、Cl、アルキル、O-アルキルまたはNH<sub>2</sub>である；R<sub>6</sub>は、F、アルキル、NH<sub>2</sub>、NH-アルキル、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>またはOHである)の化合物またはそれらの医薬上許容される塩は、炎症状態の治療または予防のために使用できる。

【0021】

50

場合により、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、独立して C F<sub>3</sub>、C O N H<sub>2</sub>、C N、ハロゲンまたは N H<sub>2</sub> であってよい。

【0022】

アルキルは、1～10個の炭素原子、好ましくは1～6個の炭素原子、より好ましくは1～3個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分岐鎖状アルキル基を意味する。アルキルの好ましい例は、メチル、エチル、n-プロピルおよびイソプロピルである。

【0023】

シクロアルキルは、3～14個の炭素原子および0個の環状ヘテロ原子を有し、ならびに単環もしくは、縮合環系、架橋環系およびスピロ環系を含む複数の環を有する飽和もしくは部分飽和環式基であって、シクロアルキルは C F<sub>3</sub>、C O N H<sub>2</sub>、C N、ハロゲン、N H<sub>2</sub>、N H-アルキル、アルキル、シクロアルキルまたはフェニルから選択される1つ以上の置換基によって置換されていてもよい飽和もしくは部分飽和環式基を意味する。

10

【0024】

ヘテロシクロアルキルは、1～14個の炭素原子および窒素、硫黄または酸素から選択される1～6個のヘテロ原子を有し、ならびに単環もしくは、縮合環系、架橋環系およびスピロ環系を含む複数の環を有する、飽和もしくは部分飽和環式基であって、シクロアルキルは C F<sub>3</sub>、C O N H<sub>2</sub>、C N、ハロゲン、N H<sub>2</sub>、N H-アルキル、アルキル、シクロアルキルおよびフェニルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい飽和もしくは部分飽和環式基を意味する。ヘテロシクロアルキルの好ましい例は、ピペリジン、ピペラジンおよびピロリジンである。

20

【0025】

言及できる本発明の実施形態には、シクロアルキルおよび/またはヘテロシクロアルキルが未置換である実施形態が含まれる。

【0026】

当業者であれば、本明細書での治療についての言及は、確定された状態の予防ならびに治療にまで及ぶことを理解するであろう。

【0027】

式(II)の化合物には、一部の公知のキノロン系抗生物質が含まれる。キノロン系抗生物質は、広域スペクトル抗生物質であることが公知である。キノロン系抗生物質は化学療法殺菌薬であり、細菌性DNAが巻き戻しおよび複製するのを防止することによって機能する。公知のキノロン系抗生物質には：

30

第一世代：シノキサシン、フルメキン、オキソリン酸、ピロミド酸、ピペミド酸、ロソキサシン

第二世代：シプロフロキサシン、エノキサシン、フレロキサシン、ロメフロキサシン、ナジフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、ペフロキサシン、ルフロキサン

第三世代：バロフロキサシン、グレパフロキサシン、レボフロキサシン、パズフロキサシン、スバルフロキサシン、テマフロキサシ、トスフロキサシン

第四世代：クリナフロキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、モキシフロキサシン、シタフロキサシン、トロバフロキサシン、ブルリフロキサシン

40

開発中：ガレノキサシン、デラフロキサシン

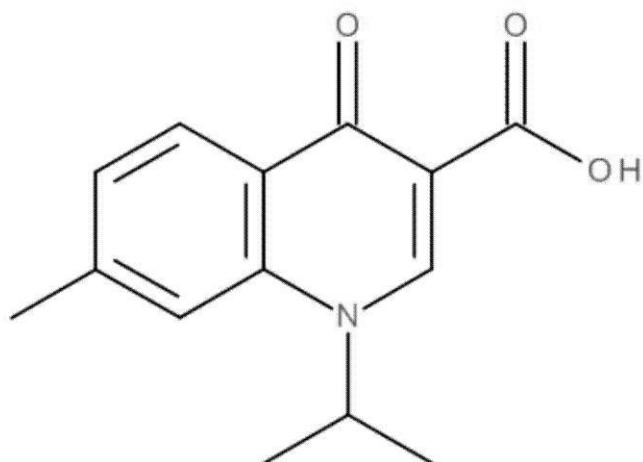
獣医学的使用：ダノフロキサシン、ジフロキサシン、エンロフロキサシン、イバフロキサシン、マルボフロキサシン、オルビフロキサシン、サラフロキサシンが含まれる。

【0028】

本発明において使用するための式(II)の化合物には、上述の公知のキノロン系抗生物質および新規な化合物、例えば以下の化合物が含まれる（がそれらに限定されない）。

【0029】

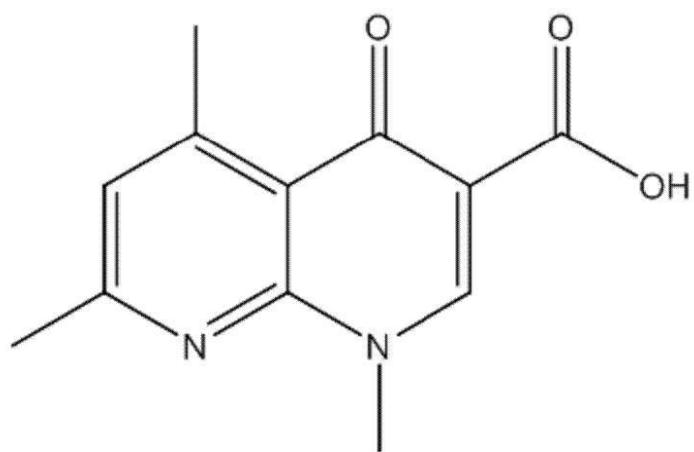
【化 3】



1-イソプロピル-7-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

【0 0 3 0】

【化 4】

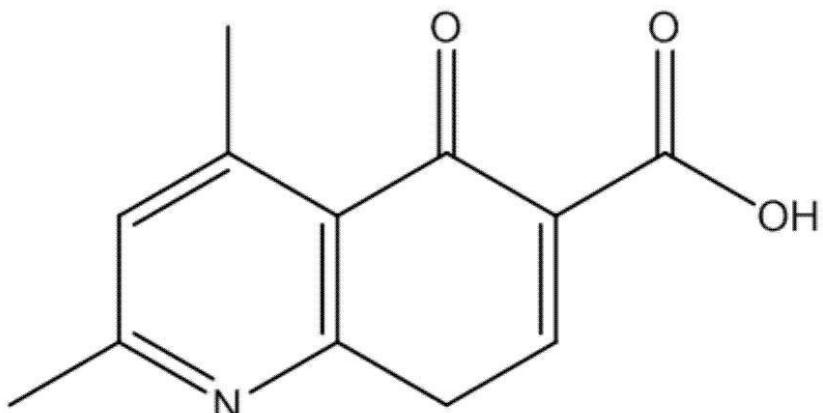


30

1, 5, 7-トリメチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1,  
8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【0 0 3 1】

## 【化5】



10

2, 4-ジメチル-5-オキソ-5, 8-ジヒドロキノリン-6-カルボン酸

## 【0032】

本発明において使用するための化合物には、塩、例えばナトリウム、カリウム、アンモニウム、エチレンジアミン、アルギニン、ジエチルアミン、ピペラジンもしくはN-メチルグルカミド塩が含まれるが、さらにまたそれらの代謝産物およびプロドラッグにまで及ぶと理解されている。最も適切には、遊離酸もしくは塩が使用される。

20

## 【0033】

本発明において使用するための化合物、またはそれらの医薬上許容される塩はキラルであってよく、本発明は、式(I)の任意のジアステレオマーおよびエナンチオマーを含むことは理解されるであろう。さらに、本発明は、式(I)および/または式(II)の化合物の任意の同位体誘導体を含むことも理解されるであろう。

20

## 【0034】

疑念を回避するために、式(I)および(II)の化合物は、それらの天然もしくは非天然同位体形の何れかにある既定の原子を含有していてよい。この点において、言及できる本発明の実施形態には：

30

a) 式(I)および/または式(II)の化合物は、同位体濃縮されていない、または化合物の何れかの原子に関して標識されていない実施形態；および

b) 式(I)および/または式(II)の化合物は、同位体濃縮されている、または化合物の1つ以上の原子に関して標識されている、実施形態が含まれる。

## 【0035】

本明細書での「同位体誘導体」に関する言及は、これら2つの実施形態の2番目に関する。本発明の特定の実施形態では、式(I)および/または式(II)の化合物は、同位体濃縮されている、または(化合物の1つ以上の原子に関して)1つ以上の安定性同位体で標識されている。そこで、言及できる本発明の化合物には、例えば、同位体濃縮されている、または例えばジュウテリウムなどの1つ以上の原子で標識されている式(I)および/または式(II)の化合物が含まれる。

40

## 【0036】

式(II)の化合物の好ましい例には、シノキサシン、フルメキン、オキソリン酸、ピロミド酸、ピペミド酸およびロソキサシンが含まれる。

## 【0037】

本発明によるナリジクス酸もしくは式(II)の化合物またはそれらの医薬上許容される塩は：複数の器官に関する自己免疫疾患、例えば全身性エリテマトーデス(SLE)および強皮症、特定の組織もしくは器官、例えば筋骨格組織(例えば、関節リウマチ、強直性脊椎炎)、消化管(例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎)、中枢神経系(例えば、アルツハイマー病、多発性硬化症、運動ニューロン疾患、パーキンソン病および慢性疲

50

労症候群)、臍臓細胞(例えば、インスリン依存性真性糖尿病)、副腎(例えば、アジソン病)、腎臓(例えば、グッドパスチャー症候群、IgA腎症、間質性腎炎)、外分泌腺(例えば、シェーグレン症候群および自己免疫性臍炎)、皮膚(例えば、乾癬およびアトピー性皮膚炎)および肺(例えば、喘息);慢性炎症性疾患、例えば変形性関節症、歯周疾患、糖尿病性腎症、慢性閉塞性肺疾患、アテローム性動脈硬化症、移植片対宿主病、慢性骨盤内炎症性疾患、子宮内膜症、慢性肝炎および結核症;IgE媒介性(I型)過敏症、例えば鼻炎、喘息、アナフィラキシーおよび皮膚炎などを含むがそれらに限定されない炎症性疾患を治療するために使用される。皮膚炎の状態には、光線性角化症、酒さ性座瘡、尋常性座瘡、アレルギー性接触皮膚炎、血管性浮腫、アトピー性皮膚炎、水疱性類天疱瘡、皮膚薬物反応、多形性紅斑、紅斑性狼瘡、光線過敏性皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、強皮症および蕁麻疹が含まれる。眼の状態、例えば糖尿病性網膜症、黄斑変性、脈絡膜新血管膜、類囊胞黄斑浮腫、黄斑部網膜上膜形成症、黄斑円孔、ドライアイ、ブドウ膜炎および結膜炎もまた治療されてよい。特に、ナリジクス酸もしくは式(II)のアナログまたはそれらの医薬上許容される塩は、慢性変性疾患、例えば関節リウマチ、変形性関節症または骨粗鬆症;慢性脱髓疾患、例えば多発性硬化症;呼吸器疾患、例えば喘息または慢性閉塞性肺疾患;炎症性腸疾患、例えば潰瘍性大腸炎またはクローン病;皮膚学的状態、例えば乾癬、強皮症またはアトピー性皮膚炎;歯科疾患、例えば歯周病または歯肉炎;糖尿病性腎症;ループス腎炎;IgA腎症;糸球体腎炎;全身性エリテマトーデス;移植片対宿主病;加齢黄斑変性、結膜炎、糖尿病性網膜症、脈絡膜新血管膜、類囊胞黄斑浮腫、黄斑部網膜上膜形成症、黄斑円孔、ドライアイまたはブドウ膜炎を含む眼科学的状態を治療するために使用される。

10

20

30

40

50

### 【0038】

炎症性疾患の治療では、局所投与によるナリジクス酸およびナリジクス酸のアナログを使用することが有益な場合がある。局所的に使用する場合は、本発明の化合物は:特定の組織または器官、例えば消化管(例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎)、皮膚(例えば、乾癬およびアトピー性皮膚炎)および肺に関係する自己免疫疾患;慢性炎症性疾患、例えば慢性閉塞性肺疾患および過敏症、例えば鼻炎、喘息、アナフィラキシーおよび皮膚炎を含むがそれらに限定されない炎症性疾患を治療するために使用される。皮膚炎の状態には、光線性角化症、酒さ性座瘡、尋常性座瘡、アレルギー性接触皮膚炎、血管性浮腫、アトピー性皮膚炎、水疱性類天疱瘡、皮膚薬物反応、多形性紅斑、紅斑性狼瘡、光線過敏性皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、強皮症および蕁麻疹が含まれる。特に、本発明の化合物は、呼吸器疾患、例えば喘息または慢性閉塞性肺疾患;炎症性腸疾患、例えば潰瘍性大腸炎またはクローン病;皮膚の状態、例えば乾癬、強皮症またはアトピー性皮膚炎および歯科疾患、例えば歯肉炎および歯周疾患を治療するために使用される。

### 【0039】

ナリジクス酸もしくは式(II)の化合物またはそれらの塩は、本発明によると、患者にまた別の治療薬が投与される場合に、または本発明の化合物が他の治療薬と組み合わせて提供される場合に使用されてよいが、このとき治療薬はコルチコステロイド剤(例には、コルチゾール、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、ジヒドロコルチゾン、フルドロコルチゾン、プレドニゾン、35プレドニゾロン、デフラザコート、フルニソリド、ベコナーゼ、メチルプレドニゾロン、トリアムシノロン、ベタメタゾンおよびデキサメタゾンが含まれる)、細胞毒性薬、疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)(例にはアズルフィジン、アウロチオマレイン酸塩、ブシラミン、クロラムブシリ、シクロホスファミド、レフルノミド、メトトレキセート、ミゾリビン、ペニシラミンおよびスルファサラジンが含まれる)、免疫抑制剤(例には、アザチオプリン、シクロスボリン、ミコフェノレートが含まれる)、COX阻害剤(例にはアセクロフェナク、アセメタシン、アルコフェナク、アルミノプロフェン、アロキシピリン、アムフェナク、アミノフェナゾン、アントラフェニン、アスピリン、アザプロバゾン、ベノリレート、ベノキサプロフェン、ベンジダミン、ブチブフェン、セレコキシブ、クロルテノキサシン、サリチル酸コリン、クロメタシン、デキスケトプロフェン、ジクロフェナク、ジフルニサル、エモルファゾン、エピリゾール、エ

トドラク、フェクロブゾン、フェルビナク、フェンブフェン、フェンクロフェナク、フルルビプロフェン、グラフェニン、サリチル酸ヒドキシルエチル、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、ラクチルフェネチジン、ロキソプロフェン、メフェナム酸、メタミゾール、モフェブタゾン、モフェゾラク、ナブメトン、マブロキセン、ニフェナゾン、オキサメタシン、フェナセチン、ピペブゾン、プラノプロフェン、プロピフェナゾン、プロクアゾン、ロフェコキシブ、サリチルアミド、サルサレート、スリンダク、スプロフェン、チアラミド、チノリジン、トルフェナム酸、ゾメピラクが含まれる)、中和抗体(例には、エタネルセプトおよびインフリキシマブが含まれる)、抗生物質(例にはドキシサイクリンおよびミノサイクリンが含まれる)から選択される。

10

## 【0040】

ナリジクス酸もしくは式(I I)の化合物またはそれらの医薬上許容される塩を疼痛療法のために使用される薬物と組み合わせて使用することは有益であることが多いであろう。そのような別の薬物は、鎮静剤または非鎮静剤、例えばバクロフェンまたは神経因性疼痛剤、例えばガバペンチンであってよい。使用されてよい他の化合物には:非ステロイド抗炎症薬(例えば、アセトアミノフェン、アセチルサリチル酸、ナブロキセン)、麻薬性鎮痛剤、局所麻酔薬、NMDAアンタゴニスト、神経弛緩剤、抗痙攣薬、鎮痙薬、抗うつ薬または筋弛緩剤が含まれる。

20

## 【0041】

本発明の化合物の抗炎症活性は、実施例において記載するように、インビトロまたはインビボアッセイにおいて適切に特徴付けることができる。IgEが抗原投与されたヒトマスト細胞から放出されたヒスタミン(実施例1)およびPGD2(実施例2)は、どちらも用量依存法でナリジクス酸治療によって阻害される。さらに、アネキシン-A1の放出(実施例3)は、ナリジクス酸による治療によって用量依存法で増加する。

30

## 【0042】

本発明の化合物の抗炎症活性は、それらの抗菌活性とは関連しておらず、それらの抗炎症作用はナリジクス酸もしくは式(I I)のアナログの非抗菌濃度で観察することができる。そこで、本発明のまた別の態様によると、ナリジクス酸(I)もしくは式(I I)のアナログまたはそれらの医薬上許容される塩は、ナリジクス酸もしくはそのアナログまたはそれらの塩の量、用量または濃度が実質的な抗生物質活性を有していない場合に炎症状態の治療または予防において使用することができる。細菌感染症が疾患の構成要素を表さない状況では、ナリジクス酸もしくは式(I I)のアナログまたはそれらの医薬上許容される塩の抗生物質用量未満の使用は、菌耐性の生成を導く可能性がある抗菌活性への不必要的曝露を回避するであろう。

30

## 【0043】

本発明のさらなる態様によると、ナリジクス酸もしくは式(I I)の化合物またはそれらの医薬上許容される塩は、グルココルチコステロイド剤の抗炎症作用を強化するために使用できる。この活性は、適切なインビトロおよびインビボアッセイの使用によって証明されている。そこで本発明の化合物とステロイド剤との併用は、伝統的な治療量以下の、およびこのため大きく強化された抗炎症活性を備える有害ではない用量のステロイド剤の使用を可能にする。ナリジクス酸もしくは式(I I)の化合物またはそれらの医薬上許容される塩は、患者にさらに1種以上のグルココルチコステロイド剤が投与される場合、または本発明の化合物が1種以上のグルココルチコステロイド剤と組み合わせて提供される場合に、本発明によって使用されてよい。本発明において使用できるグルココルチコステロイド剤には、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデゾニド、コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、フルチカゾン、メプレドニゾン、モメタゾン、パラメタゾンおよびブレドニゾロンが含まれるがそれらに限定されない。特に好ましいのは、デキサメタゾン、ブレドニゾロン、コルチゾン、ジヒドロコルチゾンおよびヒドロコルチゾンと組み合わせた使用である。

40

## 【0044】

50

本発明の化合物は、炎症状態を治療するための抗炎症剤として使用できる。一部の場合には、上述した疾患には、微生物感染症が付随する可能性がある。そのような感染症は、真菌性、ウイルス性または細菌性の場合がある。例えば喘息およびCOPD両方の増悪には肺の同時感染症が結び付いている場合がある。例えばアトピー性皮膚炎などの皮膚炎症性疾患にはさらに局所感染症が結び付いている場合がある。本発明の化合物は、微生物感染症の存在下または非存在下で炎症を治療するために使用できる。微生物感染症が存在する場合、本発明の化合物は、患者に抗生物質もまた投与される場合、または本発明の化合物が抗生物質と組み合わせて投与される場合に使用されてよい。

#### 【0045】

本明細書に記載した化合物は、何らかの便宜的な方法で投与するために調製されてよく、このため本発明はさらにナリジクス酸もしくは式(II)のアナログまたはそれらの医薬上許容される塩を、所望であれば、1種以上の医薬上許容される希釈剤または担体と共に混合物中に含む医薬組成物もまた含んでいる。

#### 【0046】

任意の適切な投与経路を使用できる。例えば、経口、局所、非経口、眼内、経直腸、経膣、吸入、経口腔、舌下および鼻腔内送達経路の何れかが適切な場合がある。

#### 【0047】

局所投与のために適切な医薬組成物が好ましい。疾患の部位への活性薬剤を局所送達するための任意の適切な投与経路を使用できる。肺、皮膚または消化管への局所投与のために適切な組成物が特に好ましい。局所投与のための調製物の様々なタイプの例には、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、フォーム剤、スプレー剤、エーロゾル剤、散剤、カプセル剤またはインヘラーまたは吸入器において使用するためのカートリッジ、滴剤、噴霧療法のための液剤/懸濁剤、坐剤、停留浣腸剤およびペッサリーが含まれる。

#### 【0048】

全身性投与のために適合するナリジクス酸もしくは式(II)のアナログまたはそれらの医薬上許容される塩の医薬組成物は、本発明のまた別の態様を表す。経口医薬組成物が好ましい場合がある。経口投与のための調製物の様々なタイプの例には、カプセル剤、錠剤、ペレット剤および液体組成物が含まれる。非経口組成物もまた好ましい場合がある。

#### 【0049】

活性薬剤の用量は、状態の性質および程度、患者の年齢および状態ならびに当業者には公知の他の因子に依存するであろう。典型的な用量は、包含される調製物のタイプに依存して0.1~100mg、例えば10~100mgの有効成分である。好ましくは、用量は、1日1~3回投与される。本発明の組成物中の活性薬剤の用量は、抗生物質活性を有することができる、または抗生物質用量未満の場合がある。好ましくは、活性薬剤は、実質的な抗生物質活性を有していない量で存在する。抗生物質活性は、ナリジクス酸もしくは式(II)のアナログの濃度が感染症状態に関係している病原細菌の増殖に臨床的に重要な活性を有していないであろうことを意味する。感受性の細菌菌株については、これはおよそ1μg/mLであろう。

#### 【0050】

組成物は、1種以上のステロイド剤および/または別の治療薬をさらに含んでいてよい。典型的には、ナリジクス酸もしくは式(II)の化合物またはそれらの医薬上許容される塩および1種以上のステロイド剤を含む組成物は、本製剤の0.001%~5%(wt/wt)の範囲内のステロイド剤を含むことになる。好ましくは、ステロイド剤は通常、上述の本発明の化合物の相乗作用があるために製剤の1%(wt/wt)未満の治療量以下の用量で存在するが、特定用量は使用される特定のステロイドに依存することになる。例えば、ナリジクス酸が使用される場合、ナリジクス酸は、本組成物中に製剤の0.001%~5%(wt/wt)の範囲内で存在し、ステロイド剤は製剤の1%(wt/wt)未満の治療用量で存在する。

#### 【0051】

ナリジクス酸は、一般には例えば式(II)などのナリジクス酸アナログの合成を可能

10

20

30

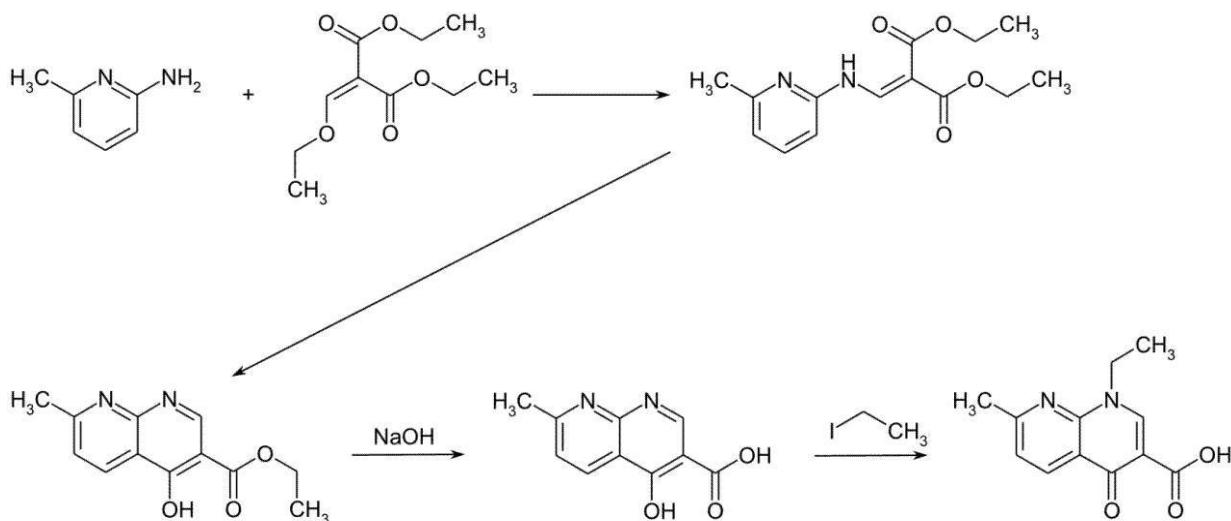
40

50

にするいくつかの修飾に適した多段階合成経路を通して調製される。

【0052】

【化6】



10

20

【0053】

本発明において使用するための式(II)のナリジクス酸アナログは、下記のスキームに示した多段階合成手順によって調製されてよい。

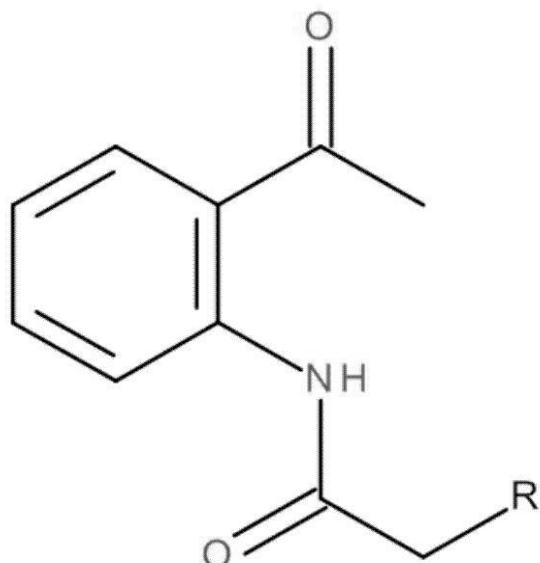
この合成は、一般式(III)の二置換ベンゼンまたはピリジン化合物から出発する環化によって進行する。

【0054】

【化7】

30

40



(III)

【0055】

(式中、Rは、当業者に公知の任意の適切な基である)

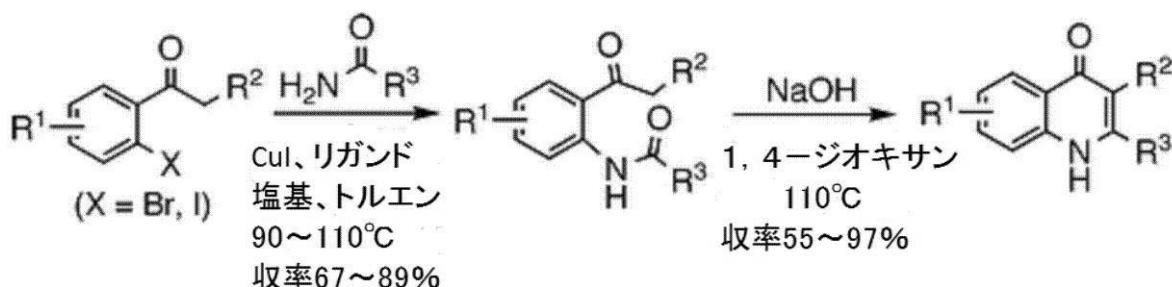
【0056】

出発物質は、次にCamps環化を通して環化されて一般式(IIa)および(IIb)を生じさせる。

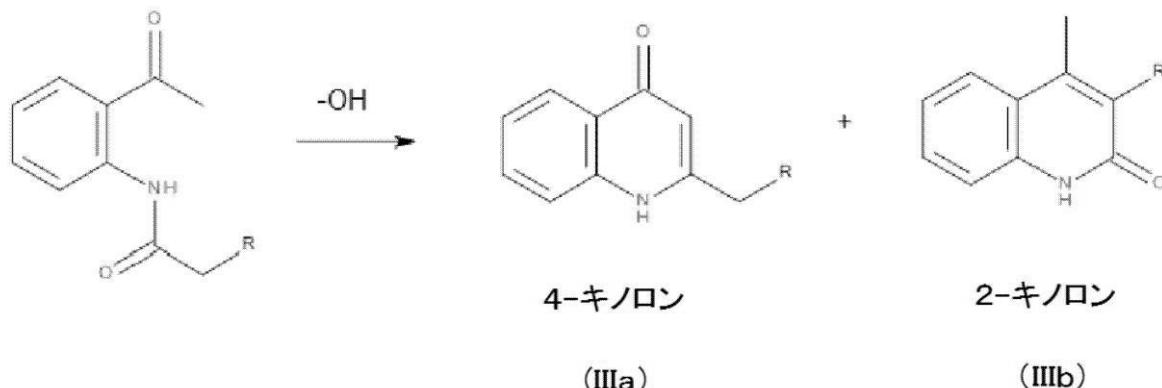
50

【0057】

【化8】



10



20

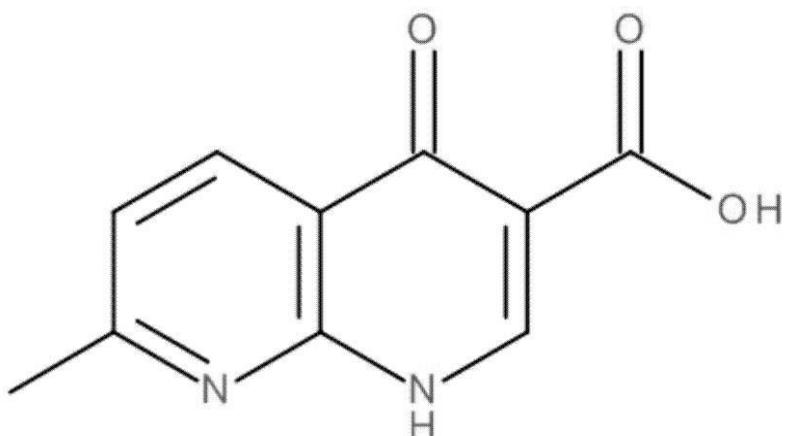
【0058】

式(IICIa)の4-キノロン誘導体は、その後単離し、さらに反応させて例えば下記の4-キノロン誘導体を形成することができる。

【0059】

【化9】

30



40

7-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

【0060】

式(IICI)の化合物またはそれらの医薬上許容される塩の抗炎症活性は、ヒトマスト細胞からのヒスタミンまたはP D G<sub>2</sub>の放出を阻害する能力またはアネキシン-A1の放出を促進する能力を評価することによって決定できる。

50

## 【0061】

以下の実施例では本発明を具体的に例示する。

## 実施例

## 【0062】

## 実施例1：ナリジクス酸によるヒトマスト細胞からのヒスタミン放出の阻害

手順：ヒト由来索状組織マスト細胞は下記の方法を使用して培養した。市販で入手できるCD34<sup>+</sup>幹細胞は、100ng/mlのヒトSCF、50ng/mlのIL-6および1ng/mlのIL-3ならびに100μg/mlのペニシリン／ストレプトマイシン（Protech社、英国ロンドン）が補給されたStemSpan（StemCell Technologies社、フランス国グルノーブル）無血清培地中で2週間培養した。8週間後、細胞は10%のFCSを含むStemSpan中で培養した。細胞を毎週新規な培地中へ継代させた。マスト細胞形態の顕微鏡検査、c-キットおよびFcR

1染色（FACSによる）によって確認後に細胞を11～18週間にわたる実験に使用した。薬物作用を評価するために、ナリジクス酸は、10%のFCS培地中で培養した2×10<sup>5</sup>個のCDMC（索状組織由来マスト細胞）のアリコートとともに5分間インキュベートした。

## 【0063】

## ヒスタミン放出の測定

市販で入手できる酵素イムノアッセイを使用して上清中に放出されたヒスタミンを検出および定量した（SPI bio社、フランス国ストラスブール）。アッセイは、製造業者の標準手順にしたがって実施した。提供された試薬を使用して0.39～50nMの範囲にわたるヒスタミンの標準曲線を調製し、次に60分間以内にマイクロプレートリーダーで光学密度を（405nmで）読み取った。一部の場合には、ヒスタミンの総細胞含量は、抗原投与前の細胞の凍結融解法によって確定した。

## 【0064】

これらの実験からの結果は図1に示した。データは、ナリジクス酸による炎症メディエーターであるヒスタミンの用量依存性阻害を明白に証明している。

## 【0065】

実施例2：ナリジクス酸によるヒトマスト細胞からのプロスタグランジンD<sub>2</sub>放出の阻害

ヒト索状組織由来マスト細胞は、実施例1に記載した方法を使用して培養した。

## 【0066】

PGD<sub>2</sub>放出の測定

市販で入手できる酵素イムノアッセイ（Cayman Chemical社、米国ミシガン州）を使用して、上清中に放出されたPGD<sub>2</sub>を検出および定量した。アッセイは製造業者の標準手順にしたがって実施した。提供された試薬を使用して78～10,000pg/mlの範囲にわたるPGD<sub>2</sub>の標準曲線を調製し、次に60分間以内にマイクロプレートリーダーで光学密度を（405nmで）読み取った。

## 【0067】

これらの実験からの結果は図2に示した。データは、ナリジクス酸による炎症性プロスタノイドPGD<sub>2</sub>の用量依存性阻害を具体的に例示する。

## 【0068】

## 実施例3：ナリジクス酸はヒトマスト細胞からのアネキシン-A1（Annexin-A1）の放出を促進する

ヒト索状組織由来マスト細胞は、実施例1に記載した方法を使用して培養した。

馴化培地中のAnnexin-A1タンパク質レベルは、ELISAによって決定した。手短には、96ウエルの平底ELISAプレート（Greiner社、英国グロスター・シャー）は、重炭酸塩バッファー（pH9.6）中の1μgの抗Annexin-A1 mAb 1Bを用いてコーティングし、4℃で一晩インキュベートした。重炭酸塩バッファー中に洗浄した後、コーティングされていない可能性がある部位は室温で1時間にわたり1%のBSAを含有する100μLのPBSを用いてブロックした。サンプルアリコート（100μL）

10

20

30

40

50

または Anx - A 1 標準溶液 (PBS 中の 0.1% の Tween - 20 中で調製された ; 濃度は 10 ~ 0.001 μg / mL の範囲にわたる) を 37 度で 1 時間加えた。 PBS / Tween - 20 中での徹底的な洗浄後、100 μL のポリクローナルウサギ抗ヒト Anx - A 1 血清 (Zymed、Invitrogen 社、英国ペイズリー ; PBS / Tween - 20 中で 1 : 1,000 の比率で希釈) をアルカリホスファターゼ (1 : 1,000 ; Sigma 社) に共役結合したロバ抗ウサギ IgG とのインキュベーション前に加えた (37 度で 1 時間)。100 μL の p - ニトロフェニルホスフェート (重炭酸塩バッファー 中で 1 mg / mL、pH 9.6) の添加によって発色させた。吸光度はマイクロプレートリーダー (Titertek (商標)、オーストリア国ウィーン) 内で (620 nm の参照フィルターを用いて) 405 nm で読み取った。試験サンプル中の Anx - A 1 濃度は、標準曲線に対して読み取って ng / mL として表示した。

10

## 【0069】

図 3 に示した結果は、ナリジクス酸の濃度増加に応答したヒトマスト細胞から放出された抗炎症性アネキシン - A 1 の増加を強調している。

## 【0070】

実施例 4：喘息のマウスモデルにおいて肺に局所投与されたナリジクス酸

局所投与されたナリジクス酸の作用を喘息のマウスモデルにおいて試験した。1群 8 匹の雌性 BALB/c 系マウスは、試験の第 1 日および第 14 日に腹腔内注射によってオボアルブミン (OVA、10 mg) へ感作させた。第 20 日、21 日、22 日および 23 日に、動物は鼻腔内投与または 50 μl のリン酸緩衝食塩液 (PBS、非抗原投与群) のどちらかによって肺に投与される抗原投与量のオボアルブミン (50 μg) を受けた。OVA を抗原投与された動物は、さらに肺内へ吸入するための鼻腔内投与によって与えられた PBS ビヒクリまたはナリジクス酸 (0.3 mg / kg (体重)) もまた受けた。これを第 21 ~ 23 日の各オボアルブミン抗原投与の 30 分前および 6 時間後、さらに最終抗原投与日と実験の終了日の間の日である第 24 日に投与した。最終 OVA 抗原投与の 48 時間後、マウスは塩酸ケタミン (Narketan、2 mg / マウス) および塩酸キシラジン (Rompun、0.07 mg / マウス) の組み合わせを用いて麻酔をかけ、頸動脈瀉血によって犠死させた。

20

## 【0071】

気管支肺胞洗浄液 (BAL) は下記のように入手した。気管挿管した。リン酸緩衝食塩液 (PBS) を洗浄液として使用し、3 容積 (0.4 mL ; 0.3 mL ; 0.3 mL ; 計 1 mL) を静かに注入し、1 mL の BD シリンジを使用して連続 3 回の機会に抜去し、次にエッペンドルフチューブ (約 1 mL) 中に入れた。

30

これらのバッチを次に机上型エッペンドルフ遠心機 (5 分 / 3,500 rpm / 4) 中で遠心した。上清を除去し、細胞プラグは 600 μl の PBS 中にボルテックスミキサー上で蓋を閉じたチューブの内容物を強力に攪拌することによって再懸濁させた。次に 300 μl の各懸濁液を取り出し、マーク付きのサンプルチャンバー内に入れた。フィルターカード (Shandon フィルターカード、ブラウン、0.4 mL 以下のサンプルに使用するため、参考番号 5991023) をサンプルチャンバーとマーク付き顕微鏡スライド (Thermo Scientific、Shandon Cytoslide、被覆顕微鏡スライド、参考番号 5991056) との間に予め組み立て、クリップを用いて一緒に固定し、指定の位置に遠心機の内側に直立位置で配置した。

40

## 【0072】

血液分析装置 (Sysmex XT-2000iV) 上で得られた BALF からの細胞数。BALF 細胞数の統計学的比較は、マンホイットニー (Mann Whitney) 検定を使用して実施した。

## 【0073】

このモデルの重要な態様は、オボアルブミン感作への免疫学的応答によって誘導された BALF 内への好酸球動員の評価である。予想されたように、OVA が抗原投与されて鼻腔内 PBS が投与された場合に感作した動物 (OVA / OVA / ビヒクリ) は、抗原投与

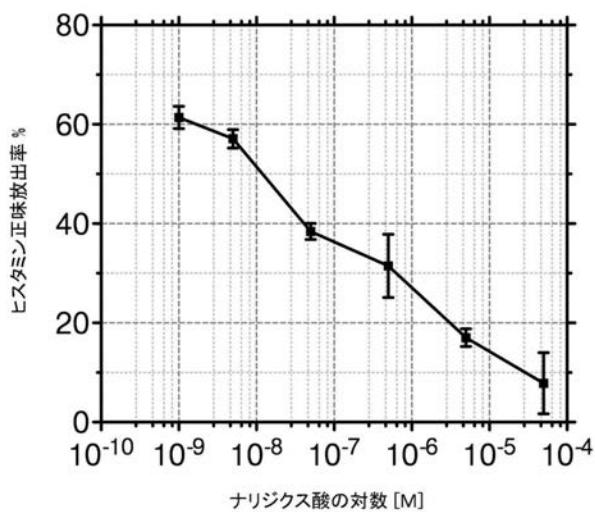
50

されなかった動物（OVA / PBS）と比較して BALF 内の好酸球数の顕著な増加を証明した。しかし、ナリジクス酸の鼻腔内投与（OVA / OVA / ナリジクス酸）は、抗原投与されたビヒクル処置動物（OVA / OVA / ビヒクル）と比較して総 BALF 好酸球数の顕著で統計的有意な（ $p < 0.05$ ）47% の減少を生じさせた（図4）。さらに、総細胞数のうちの好酸球のパーセンテージもまたナリジクス酸対ビヒクル処置群において顕著におよび統計的有意に（ $p < 0.05$ ）44% 減少した（図5）。

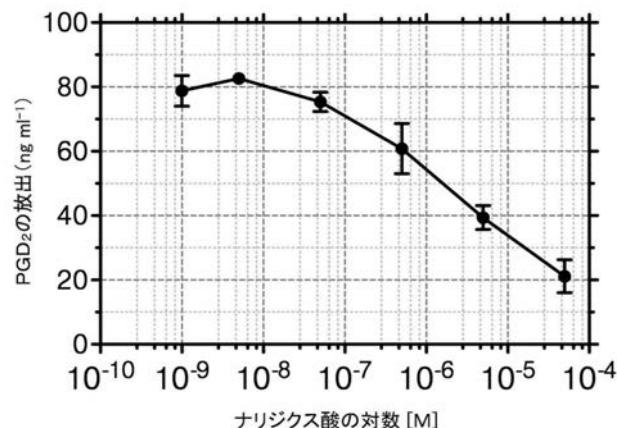
#### 【0074】

これらのデータは、喘息のモデルにおいて肺に局所投与された場合のナリジクス酸の有効性を証明しており、経口吸入により投与された場合にこの状態のための治療としての可能性があることを指示している。

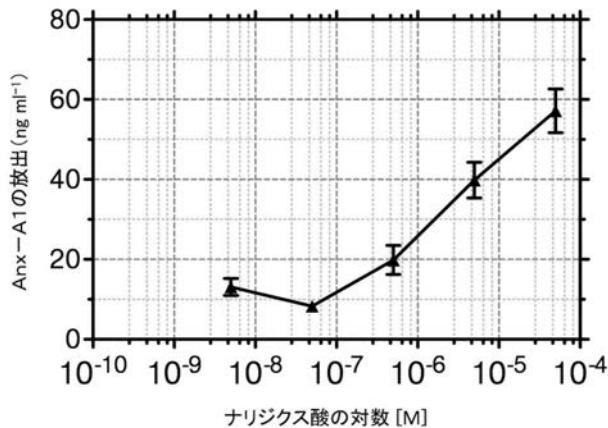
【図1】



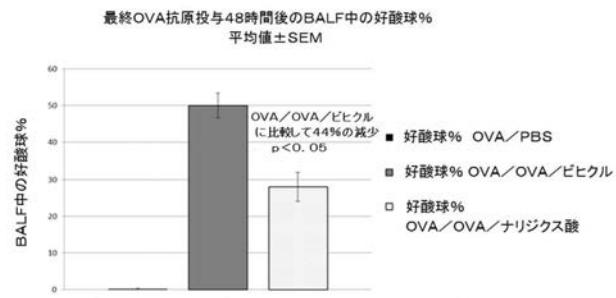
【図2】



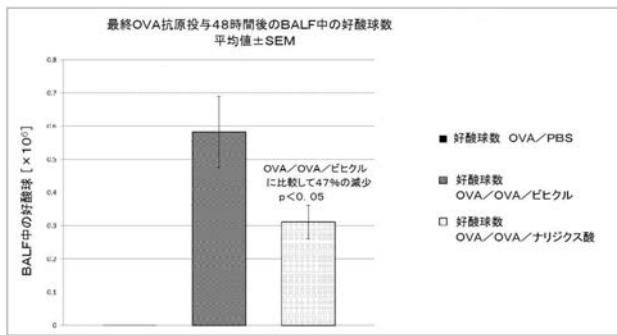
【図3】



【図5】



【図4】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2014/051109
---

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV.	A61K45/06	A61K31/4375	A61K31/47	A61K31/4709
	A61K31/4741	A61K31/5025	A61K31/519	A61P29/00
	A61P11/00	A61P19/02	A61P19/10	A61P17/06
				A61P17/00

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)

A61K A61P

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)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>HIRSCHELMANN ROLF ET AL:          "Antiinflammatorische Wirkung von          Chemotherapeutika und Antibiotika.          [Antiinflammatory action of          chemotherapeutic agents and antibiotics]",          ZEITSCHRIFT FUER DIE GESAMTE INNERE          MEDIZIN UND IHRE GRENZGEBIETE, THIEME,          LEIPZIG, DE,          vol. 28, no. 24,          1 January 1973 (1973-01-01), pages          799-800, XP008169395,          ISSN: 0044-2542          page 799; tables          page 799, left-hand column, paragraph 2 -          right-hand column, paragraph 1          page 799, right-hand column, paragraph 3-4          abstract</p> <p>-----</p> <p>-/-</p>	1,9-13, 15,17,18

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier application or patent but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

26 May 2014

08/08/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gradassi, Giulia

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No PCT/GB2014/051109
---

C(continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*		Relevant to claim No.
X	WO 03/061767 A1 (ATOPIC PTY LTD [AU]; BORODY THOMAS J [AU]) 31 July 2003 (2003-07-31) page 8, lines 4-6 claims 1,6,22,23,26,38 -----	1,2, 9-15,17, 18
X	WO 2009/044141 A1 (E THERAPEUTICS PLC [GB]; YOUNG MALCOLM PHILIP [GB]; DRUCKER ROY [GB]) 9 April 2009 (2009-04-09) page 5, paragraph 3-6 page 9, last line page 10, lines 1-24 page 11, lines 19-24 claims 19,22,23,40-46 -----	1,2, 9-15,17, 18
A	US 2010/087386 A1 (DUDLEY MICHAEL N [US] ET AL) 8 April 2010 (2010-04-08) paragraphs [0025], [0027], [0043], [0048]; claims; examples -----	1-4,6, 9-15,17, 18
A	BOHR V A ET AL: "Topical treatment of psoriasis with the topoisomerase inhibitors novobiocin and nalidixic acid: a pilot study". ARCHIVES OF DERMATOLOGICAL RESEARCH, SPRINGER, INTERNATIONAL, BERLIN, DE, vol. 279, no. 3, 1 March 1987 (1987-03-01), pages 147-150, XP008169506, ISSN: 0340-3696, DOI: 10.1007/BF00413248 abstract tables -----	1-4,6, 9-15,17, 18

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.	PCT/GB2014/051109
-------------------------------	-------------------

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
  
  
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
  
  
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**see additional sheet**

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
  
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**1-4, 6, 9-15, 17, 18(all partially)**

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ GB2014/ 051109

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

**1. claims: 1-4, 6, 9-15, 17, 18(all partially)**

Nalidixic acid of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment or prevention of inflammatory disorders, wherein the inflammatory disease is a respiratory disease such as asthma or chronic obstructive pulmonary disease.

---

**2. claims: 1-4, 9-15, 17, 18(all partially)**

Nalidixic acid of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment or prevention of inflammatory disorders, wherein the inflammatory disease is a chronic degenerative disease such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis or osteoporosis.

---

**3. claims: 1-5, 9-15, 17, 18(all partially)**

Nalidixic acid of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment or prevention of inflammatory disorders, wherein the inflammatory disease is a dermatological condition such as psoriasis, scleroderma or atopic dermatitis.

---

**4. claims: 1-4, 9-15, 17, 18(all partially)**

Nalidixic acid of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment or prevention of inflammatory disorders, wherein the inflammatory disease is a chronic demyelinating disease such as multiple sclerosis.

---

**5. claims: 1-4, 7, 9-15, 17, 18(all partially)**

Nalidixic acid of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment or prevention of inflammatory disorders, wherein the inflammatory disease is an inflammatory bowel disease such as ulcerative colitis or Crohn's disease.

---

**6. claims: 1-4, 8-15, 17, 18(all partially)**

Nalidixic acid of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment or prevention of inflammatory disorders, wherein the inflammatory disease is a dental disease such as periodontal disease or gingivitis.

International Application No. PCT/ GB2014/ 051109

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

---

7. claims: 1-4, 9-15, 17, 18(all partially)

Nalidixic acid of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment or prevention of inflammatory disorders, wherein the inflammatory disease is systemic lupus erythematosus.

---

8. claims: 1-4, 9-15, 17, 18(all partially)

Nalidixic acid of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment or prevention of inflammatory disorders, wherein the inflammatory disease is a disease of the urinary tract such as diabetic nephropathy, lupus nephritis, IgA nephropathy or glomerulonephritis.

---

9. claims: 1-4, 9-15, 17, 18(all partially)

Nalidixic acid of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment or prevention of inflammatory disorders, wherein the inflammatory disease is graft versus host disease.

---

10. claims: 1-4, 9-15, 17, 18(all partially)

Nalidixic acid of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment or prevention of inflammatory disorders, wherein the inflammatory disease is ophthalmic disease.

---

11. claims: 16(completely); 1-14, 17, 18(partially)

A Nalidixic acid analogue of formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment or prevention of inflammatory disorders, and wherein any embodiment falling within this definition and also pertaining to earlier defined inventions is considered to fall within the first defined invention to which it pertains.

---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2014/051109

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 03061767	A1 31-07-2003	DK 1478438	T3	27-08-2012
		EP 1478438	A1	24-11-2004
		ES 2389539	T3	29-10-2012
		NZ 534845	A	28-04-2006
		US 2005054588	A1	10-03-2005
		US 2008076726	A1	27-03-2008
		WO 03061767	A1	31-07-2003
<hr/>				
WO 2009044141	A1 09-04-2009	AU 2008306702	A1	09-04-2009
		CA 2701404	A1	09-04-2009
		CN 101883562	A	10-11-2010
		EP 2207538	A1	21-07-2010
		JP 2010540607	A	24-12-2010
		US 2011034480	A1	10-02-2011
		WO 2009044141	A1	09-04-2009
<hr/>				
US 2010087386	A1 08-04-2010	CA 2739893	A1	15-04-2010
		CN 102325532	A	18-01-2012
		EP 2346509	A1	27-07-2011
		JP 2012505222	A	01-03-2012
		US 2010087386	A1	08-04-2010
		US 2014105985	A1	17-04-2014
		WO 2010042549	A1	15-04-2010

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 27/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 27/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/06 A 6 1 K 45/00	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(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,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,H,R,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72) 発明者 ヴィンター、ジェレミー ギルバート

イギリス国 エスジー 4 7エーエス ハートフォードシャー ヒッキン ウェストン フォア  
ストリート ベイレイズ グレン

(72) 発明者 スコフィン、ロバート アーサー

イギリス国 シービー 1 2イーゼット ケンブリッジシャー ケンブリッジ セント ポールズ  
ロード 10

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA55 MA56 MA63 NA05 NA10 ZA021 ZA331 ZA591 ZA661  
ZA671 ZA681 ZA811 ZA891 ZA961 ZB021 ZB081 ZB151 ZC201  
4C086 AA01 AA02 CB09 MA01 MA02 MA04 MA55 MA56 MA63 NA10  
NA14 ZA02 ZA33 ZA59 ZA66 ZA67 ZA68 ZA81 ZA89 ZA96  
ZB02 ZB08 ZB15 ZC20