

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成26年4月10日(2014.4.10)

【公表番号】特表2013-516501(P2013-516501A)

【公表日】平成25年5月13日(2013.5.13)

【年通号数】公開・登録公報2013-023

【出願番号】特願2012-549006(P2012-549006)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/277 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/06 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/277

A 6 1 P 27/02

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/06

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/48

【手続補正書】

【提出日】平成26年1月10日(2014.1.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

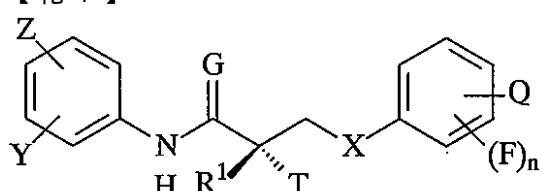
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

マイボーム腺機能障害を治療するため、涙液の脂質組成を改善するため、または異常なマイボーム腺分泌を治療するための医薬組成物であって、以下の式I:

【化1】



I

【式中】

Xは、O又はSであり；

Gは、O又はSであり；

Zは、NO₂又はCNであり；

Yは、ハロゲン又はCF₃であり；

Q は、ハロゲン、NHCOR 又は CN であり；

T は、OH、OR 又は NHCOR であり；

R は、アルキル、アリール、アルケニル、ハロゲン又は OH であり；

R¹ は、CH₃、CF₃、CH₂F、CHF₂、CH₂CH₃ 又は CF₂CF₃ であり；そして

n は、0 又は 1 である；】

の化合物、或いはその異性体、医薬的に受容可能な塩、医薬製品、N-オキシド、水和物、又はこれらのいずれもの組合せを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 2】

前記化合物が、以下の構造：

【化 2】



から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記医薬組成物がさらに、マイボーム腺分泌を正常化する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記涙液の脂質含有量が改善される、請求項 1 - 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記涙液の脂肪酸含有量が増加される、請求項 1 - 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記涙液のパルミチン酸：ステアリン酸比が増加される、請求項 1 - 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

閉塞されたマイボーム腺の数が減少される、請求項 1 - 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

涙液膜破壊時間が増加される、請求項 1 - 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

マイボーム腺分泌物の粘度が減少される、請求項 1 - 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

マイボーム腺分泌物の透明度が増加される、請求項 1 - 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記マイボーム腺分泌間の時間が減少される、請求項 1 - 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記機能障害が、患者の眼瞼周辺部の発赤である、請求項 1 - 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

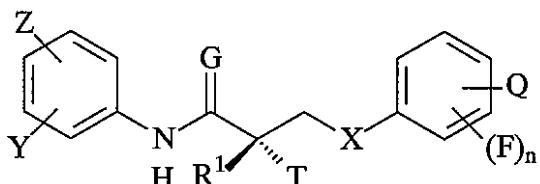
【請求項 13】

前記発赤の減少が測光法でかまたは視覚的に測定される、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

涙液膜破壊時間を改善するための医薬組成物であって、以下の式 I :

【化 1 3】



I

[式中

X は、O 又は S であり；

G は、O 又は S であり；

Z は、NO₂ 又は CN であり；

Y は、ハロゲン又は CF₃ であり；

Q は、ハロゲン、NHCOR 又は CN であり；

T は、OH、OR 又は NHCOR であり；

R は、アルキル、アリール、アルケニル、ハロゲン又は OH であり；

R¹ は、CH₃、CF₃、CH₂F、CHF₂、CH₂CH₃ 又は CF₂CF₃ であり

；そして

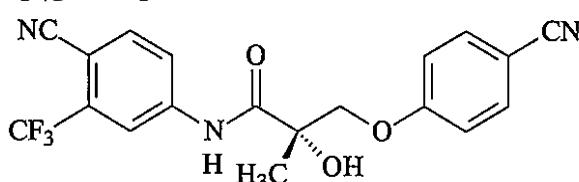
n は、0 又は 1 である；]

の化合物、或いはその異性体、医薬的に受容可能な塩、医薬製品、N-オキシド、水和物、又はこれらのいずれもの組合せを含んでなる、医薬組成物。

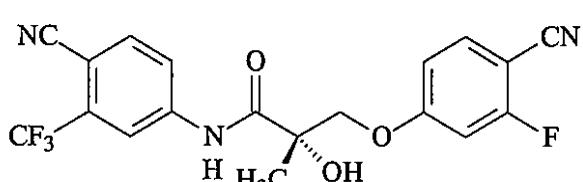
【請求項 1 5】

前記化合物が、以下の構造：

【化 1 4】



及び



から選択される、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記涙液膜破壊時間が増加される、請求項 1 4 - 1 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

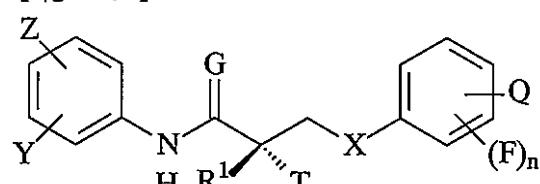
【請求項 1 7】

前記涙液膜破壊時間が減少される、請求項 1 4 - 1 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

マイボーム腺の閉塞を改善するための医薬組成物であって、以下の式 I :

【化 1 5】



I

[式中

Xは、O又はSであり；

Gは、O又はSであり；

Zは、NO₂又はCNであり；

Yは、ハロゲン又はCF₃であり；

Qは、ハロゲン、NHCOR又はCNであり；

Tは、OH、OR又はNHCORであり；

Rは、アルキル、アリール、アルケニル、ハロゲン又はOHであり；

R¹は、CH₃、CF₃、CH₂F、CHF₂、CH₂CH₃又はCF₂CF₃であり；

；そして

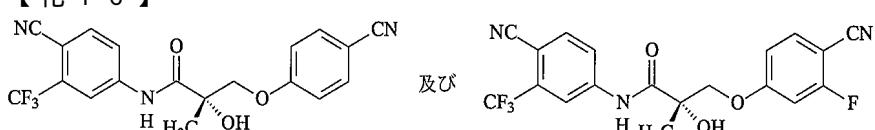
nは、0又は1である；】

の化合物、或いはその異性体、医薬的に受容可能な塩、医薬製品、N-オキシド、水和物、又はこれらのいずれもの組合せを含んでなる、医薬組成物。

【請求項19】

前記化合物が、以下の構造：

【化16】



から選択される、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記マイボーム腺の閉塞が減少される、請求項18-19のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記眼瞼周辺部の発赤が減少される、請求項18-19のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項22】

前記マイボーム腺分泌の特性が変化される、請求項18-19のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項23】

前記医薬組成物が、前記患者の眼の周辺部へ適用され、ここにおいて、前記医薬組成物が、眼科用溶液、懸濁液、エリキシル、ゲル、軟膏又はクリームである、請求項1、14及び18のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項24】

前記医薬組成物が経口適用され、ここにおいて、前記医薬組成物が、錠剤又はカプセル製剤である、請求項1、14及び18のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

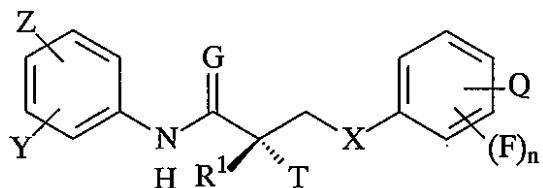
【0016】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目1)

マイボーム腺機能障害を治療する方法であって、以下の式I：

【化1】



I

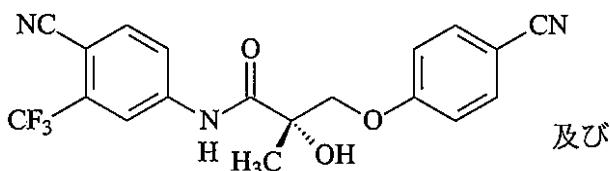
[式中]

Xは、O又はSであり；Gは、O又はSであり；Zは、NO₂又はCNであり；Yは、ハロゲン又はCF₃であり；Qは、ハロゲン、NHCOR又はCNであり；Tは、OH、OR又はNHCORであり；Rは、アルキル、アリール、アルケニル、ハロゲン又はOHであり；R¹は、CH₃、CF₃、CH₂F、CH₂HF₂、CH₂CH₃又はCF₂CF₃であり；そしてnは、0又は1である；]の化合物、或いはその異性体、医薬的に受容可能な塩、医薬製品、N-オキシド、水和物、又はこれらのいずれもの組合せを、それを必要とする患者に投与することを含んでなる、前記方法。

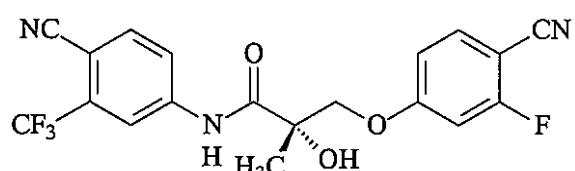
(項目2)

前記化合物が、以下の構造：

【化2】



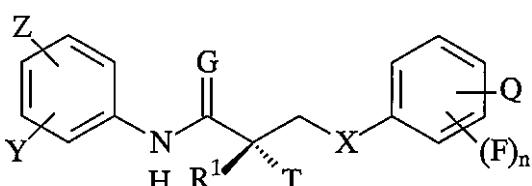
及び

から選択される、項目1に記載の方法。

(項目3)

涙液の脂質組成を改善する方法であって、以下の式I：

【化3】



I

[式中]

Xは、O又はSであり；Gは、O又はSであり；Zは、NO₂又はCNであり；Yは、ハロゲン又はCF₃であり；Qは、ハロゲン、NHCOR又はCNであり；

Tは、O H、O R又はN H C O Rであり；

Rは、アルキル、アリール、アルケニル、ハロゲン又はO Hであり；

R¹は、C H₃、C F₃、C H₂ F、C H F₂、C H₂ C H₃又はC F₂ C F₃であり；そして

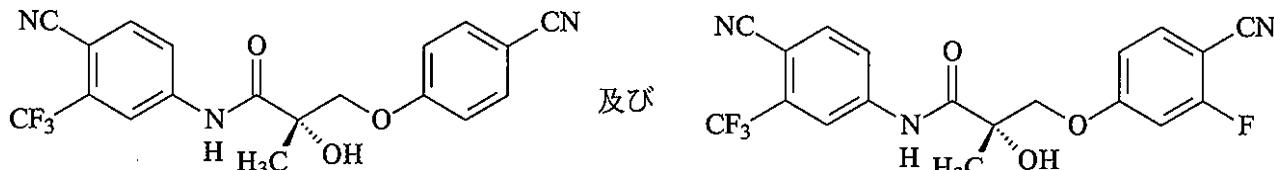
nは、0又は1である；】

の化合物、或いはその異性体、医薬的に受容可能な塩、医薬製品、N - オキシド、水和物、又はこれらのいずれもの組合せを、それを必要とする患者に投与することを含んでなる、前記方法。

(項目4)

前記化合物が、以下の構造：

【化4】

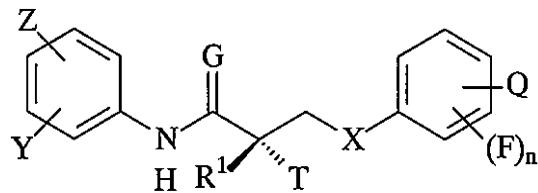


から選択される、項目3に記載の方法。

(項目5)

異常なマイボーム腺分泌を治療する方法であって、以下の式I：

【化5】



I

〔式中

Xは、O又はSであり；

Gは、O又はSであり；

Zは、N O₂又はC Nであり；

Yは、ハロゲン又はC F₃であり；

Qは、ハロゲン、N H C O R又はC Nであり；

Tは、O H、O R又はN H C O Rであり；

Rは、アルキル、アリール、アルケニル、ハロゲン又はO Hであり；

R¹は、C H₃、C F₃、C H₂ F、C H F₂、C H₂ C H₃又はC F₂ C F₃であり；そして

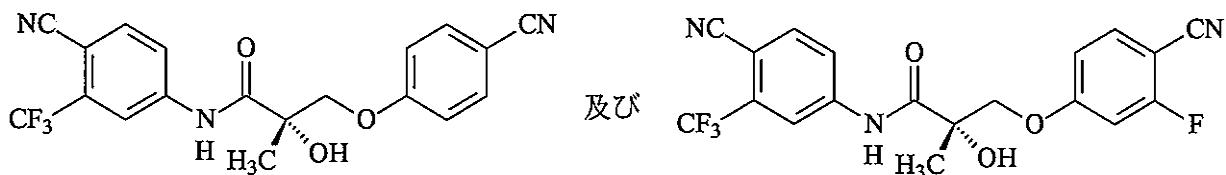
nは、0又は1である；】

の化合物、或いはその異性体、医薬的に受容可能な塩、医薬製品、N - オキシド、水和物、又はこれらのいずれもの組合せを、それを必要とする患者に投与することを含んでなる、前記方法。

(項目6)

前記化合物が、以下の構造：

【化6】

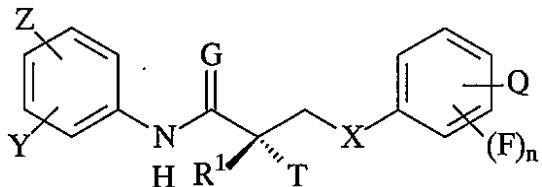


から選択される、項目5に記載の方法。

(項目7)

マイボーム腺分泌を正常化する方法であって、以下の式I:

【化7】



I

[式中]

Xは、O又はSであり;

Gは、O又はSであり;

Zは、NO₂又はCNであり;

Yは、ハロゲン又はCF₃であり;

Qは、ハロゲン、NHCOR又はCNであり;

Tは、OH、OR又はNHCORであり;

Rは、アルキル、アリール、アルケニル、ハロゲン又はOHであり;

R¹は、CH₃、CF₃、CH₂F、CHF₂、CH₂CH₃又はCF₂CF₃であり
;そして

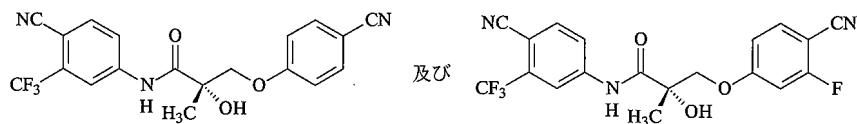
nは、0又は1である;]

の化合物、或いはその異性体、医薬的に受容可能な塩、医薬製品、N-オキシド、水和物、又はこれらのいずれもの組合せを、それを必要とする患者に投与することを含んでなる、前記方法。

(項目8)

前記化合物が、以下の構造:

【化8】



から選択される、項目7に記載の方法。

(項目9)

前記涙液の脂肪酸含有量が改善される、項目1-8のいずれか1項に記載の方法。

(項目10)

前記涙液の脂質含有量が改善される、項目1-8のいずれか1項に記載の方法。

(項目11)

前記涙液の脂肪酸含有量が増加される、項目1-8のいずれか1項に記載の方法。

(項目12)

前記涙液のパルミチン酸:ステアリン酸比が増加される、項目1-8のいずれか1項に記

載の方法。

(項目13)

前記閉塞されたマイボーム腺の数が減少される、項目1-8のいずれか1項に記載の方法

。

(項目14)

涙液膜破壊時間が増加される、項目1-8のいずれか1項に記載の方法。

(項目15)

マイボーム腺分泌物の粘度が減少される、項目1-8のいずれか1項に記載の方法。

(項目16)

マイボーム腺分泌物の透明度が増加される、項目1-8のいずれか1項に記載の方法。

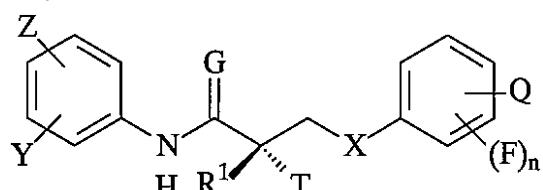
(項目17)

前記マイボーム腺分泌物の時間が減少される、項目1-8のいずれか1項に記載の方法。

(項目18)

患者の眼の異物感を減少する方法であって、以下の式I:

【化9】



I

〔式中

Xは、O又はSであり；

Gは、O又はSであり；

Zは、NO₂又はCNであり；

Yは、ハロゲン又はCF₃であり；

Qは、ハロゲン、NHCOR又はCNであり；

Tは、OH、OR又はNHCORであり；

Rは、アルキル、アリール、アルケニル、ハロゲン又はOHであり；

R¹は、CH₃、CF₃、CH₂F、CHF₂、CH₂CH₃又はCF₂CF₃であり；

；そして

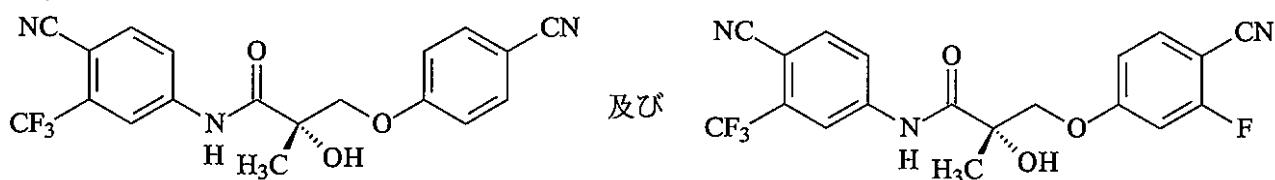
nは、0又は1である；]

の化合物、或いはその異性体、医薬的に受容可能な塩、医薬製品、N-オキシド、水和物、又はこれらのいずれもの組合せを、それを必要とする患者に投与することを含んでなる、前記方法。

(項目19)

前記化合物が、以下の構造：

【化10】

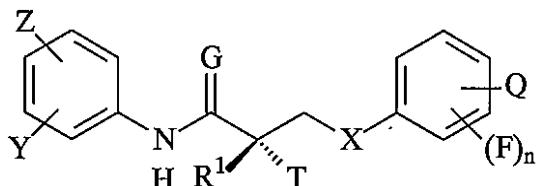


から選択される、項目18に記載の方法。

(項目20)

患者の眼瞼周辺部の発赤を減少する方法であって、以下の式I：

【化11】



I

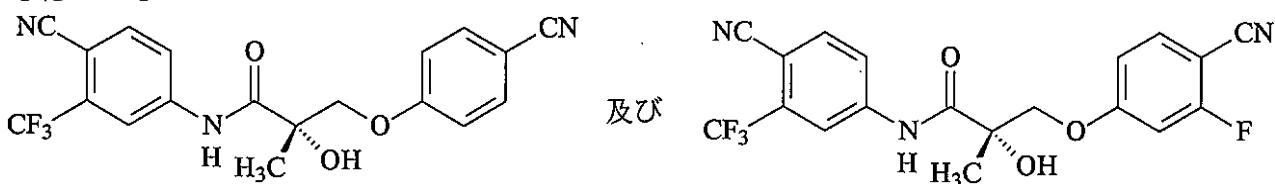
[式中]

Xは、O又はSであり；Gは、O又はSであり；Zは、NO₂又はCNであり；Yは、ハロゲン又はCF₃であり；Qは、ハロゲン、NHCOR又はCNであり；Tは、OH、OR又はNHCORであり；Rは、アルキル、アリール、アルケニル、ハロゲン又はOHであり；R¹は、CH₃、CF₃、CH₂F、CH₂HF₂、CH₂CH₃又はCF₂CF₃であり；そしてnは、0又は1である；]の化合物、或いはその異性体、医薬的に受容可能な塩、医薬製品、N-オキシド、水和物、又はこれらのいずれもの組合せを、それを必要とする患者に投与することを含んでなる、前記方法。

(項目21)

前記化合物が、以下の構造：

【化12】



及び

から選択される、項目20に記載の方法。

(項目22)

前記発赤の減少が測光法で測定される、項目20-21のいずれか1項に記載の方法。

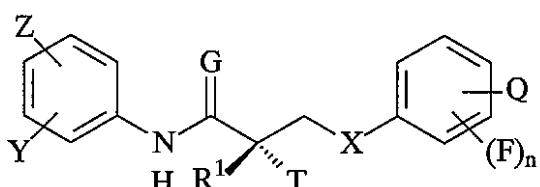
(項目23)

前記発赤の減少が視覚的に測定される、項目20-21のいずれか1項に記載の方法。

(項目24)

涙液膜破壊時間を改善する方法であって、以下の式I：

【化13】



I

[式中]

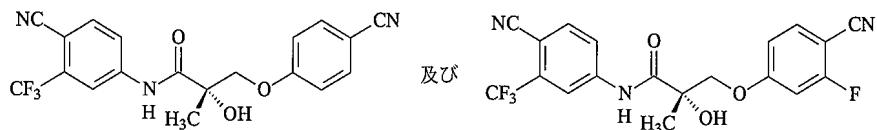
Xは、O又はSであり；

、前記方法。

(項目29)

前記化合物が、以下の構造：

【化16】



から選択される、項目28に記載の方法。

(項目30)

前記マイボーム腺の閉塞が減少される、項目28-29のいずれか1項に記載の方法。

(項目31)

前記眼瞼周辺部の発赤が減少される、項目28-29のいずれか1項に記載の方法。

(項目32)

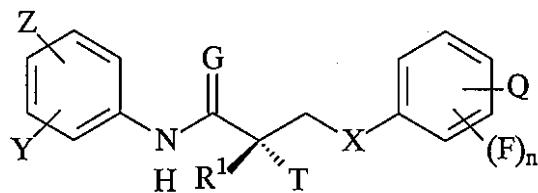
前記マイボーム腺分泌の特性が変化される、項目28-29のいずれか1項に記載の方法

。

(項目33)

涙液中の脂質の相転移温度を変化する方法であって、以下の式I：

【化17】



I

〔式中

Xは、O又はSであり；

Gは、O又はSであり；

Zは、NO2又はCNであり；

Yは、ハロゲン又はCF3であり；

Qは、ハロゲン、NHCOR又はCNであり；

Tは、OH、OR又はNHCORであり；

Rは、アルキル、アリール、アルケニル、ハロゲン又はOHであり；

R1は、CH3、CF3、CH2F、CHF2、CH2CH3又はCF2CF3であり

；そして

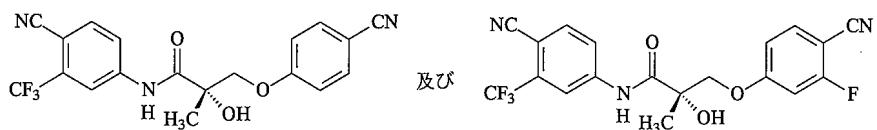
nは、0又は1である；】

の化合物、或いはその異性体、医薬的に受容可能な塩、医薬製品、N-オキシド、水和物、又はこれらのいずれもの組合せを、それを必要とする患者に投与することを含んでなる、前記方法。

(項目34)

前記化合物が、以下の構造：

【化18】



から選択される、項目 3 3 に記載の方法。

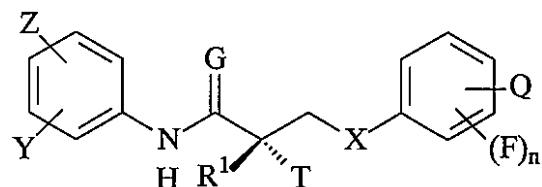
(項目 3 5)

前記相転移温度が減少される、項目 3 3 - 3 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 6)

眼球又は結膜の染色を減少する方法であって、以下の式 I :

【化 1 9】



I

[式中

X は、O 又は S であり；

G は、O 又は S であり；

Z は、NO₂ 又は CN であり；

Y は、ハロゲン又は CF₃ であり；

Q は、ハロゲン、NHCOR 又は CN であり；

T は、OH、OR 又は NHCOR であり；

R は、アルキル、アリール、アルケニル、ハロゲン又は OH であり；

R¹ は、CH₃、CF₃、CH₂F、CH₂CF₂、CH₂CH₃ 又は CF₂CF₃ であり

；そして

n は、0 又は 1 である；】

の化合物、或いはその異性体、医薬的に受容可能な塩、医薬製品、N-オキシド、水和物、又はこれらのいずれもの組合せを、それを必要とする患者に投与することを含んでなる、前記方法。

(項目 3 7)

前記化合物が、以下の構造：

【化 2 0】

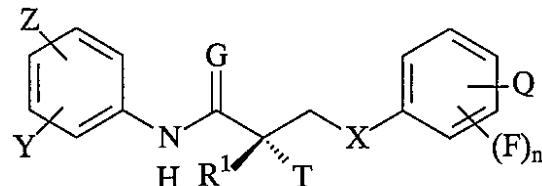


から選択される、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 8)

眼の灼熱及び/又は搔痒感を改善する方法であって、以下の式 I :

【化 2 1】



I

[式中

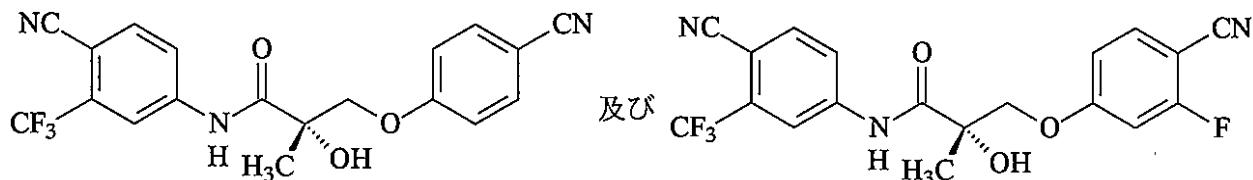
X は、O 又は S であり；
G は、O 又は S であり；
Z は、NO₂ 又は CN であり；
Y は、ハロゲン又は CF₃ であり；
Q は、ハロゲン、NHCOR 又は CN であり；
T は、OH、OR 又は NHCOR であり；
R は、アルキル、アリール、アルケニル、ハロゲン又は OH であり；
R¹ は、CH₃、CF₃、CH₂F、CHF₂、CH₂CH₃ 又は CF₂CF₃ であり；
；そして
n は、0 又は 1 である；】

の化合物、或いはその異性体、医薬的に受容可能な塩、医薬製品、N-オキシド、水和物、又はこれらのいずれもの組合せを、それを必要とする患者に投与することを含んでなる、前記方法。

(項目 39)

前記化合物が、以下の構造：

【化 22】



から選択される、項目 38 に記載の方法。

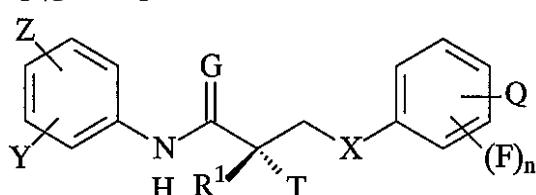
(項目 40)

前記眼の灼熱及び／又は搔痒感が減少される、項目 38 - 39 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 41)

眼への人工涙液の投与の頻度を減少する方法であって、以下の式 I：

【化 23】



I

【式中

X は、O 又は S であり；
G は、O 又は S であり；
Z は、NO₂ 又は CN であり；
Y は、ハロゲン又は CF₃ であり；
Q は、ハロゲン、NHCOR 又は CN であり；
T は、OH、OR 又は NHCOR であり；
R は、アルキル、アリール、アルケニル、ハロゲン又は OH であり；
R¹ は、CH₃、CF₃、CH₂F、CHF₂、CH₂CH₃ 又は CF₂CF₃ であり；
；そして
n は、0 又は 1 である；】

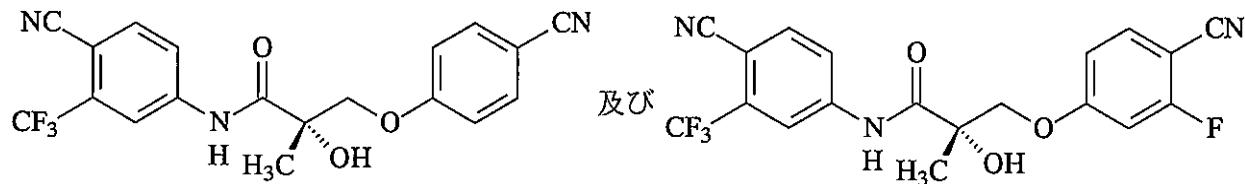
の化合物、或いはその異性体、医薬的に受容可能な塩、医薬製品、N-オキシド、水和物、又はこれらのいずれもの組合せを、それを必要とする患者に投与することを含んでなる、前記方法。

、前記方法。

(項目42)

前記化合物が、以下の構造：

【化24】

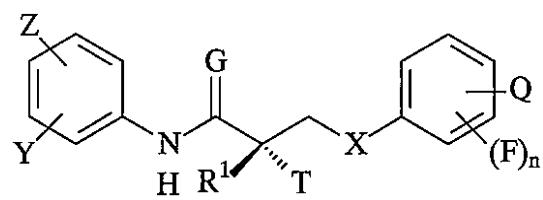


から選択される、項目41に記載の方法。

(項目43)

眼のステロイド療法の必要性を減少する方法であって、以下の式I：

【化25】



I

〔式中

Xは、O又はSであり；

Gは、O又はSであり；

Zは、NO₂又はCNであり；

Yは、ハロゲン又はCF₃であり；

Qは、ハロゲン、NHCOR又はCNであり；

Tは、OH、OR又はNHCORであり；

Rは、アルキル、アリール、アルケニル、ハロゲン又はOHであり；

R¹は、CH₃、CF₃、CH₂F、CHF₂、CH₂CH₃又はCF₂CF₃であり；

そして

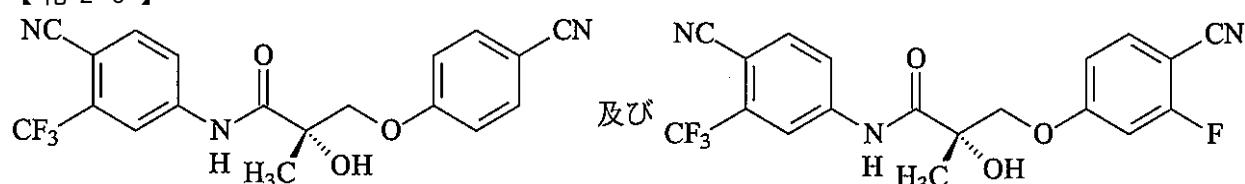
nは、0又は1である；】

の化合物、或いはその異性体、医薬的に受容可能な塩、医薬製品、N-オキシド、水和物、又はこれらのいずれもの組合せを、それを必要とする患者に投与することを含んでなる、前記方法。

(項目44)

前記化合物が、以下の構造：

【化26】



から選択される、項目43に記載の方法。

(項目45)

前記投与することが、前記患者の眼の周辺部への前記医薬製品を局所適用すること含んでなり、ここにおいて、前記医薬製品が、眼科用溶液、懸濁液、エリキシル、ゲル、軟膏又はクリームである、項目1、3、5、7、18、20、24、28、33、36、38、

4 1 及び 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 6)

前記投与することが、前記医薬製品を経口適用すること含んでなり、ここにおいて、前記医薬製品が、錠剤又はカプセル製剤である、項目 1、3、5、7、18、20、24、28、33、36、38、41 及び 43 のいずれか 1 項に記載の方法。

[0015] 一つの態様において、本発明は、本明細書中に記載されるとおりの化合物を、それを必要とする患者に投与することを含んでなる、マイボーム腺機能障害を治療する方法を提供する。