

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6629840号
(P6629840)

(45) 発行日 令和2年1月15日 (2020.1.15)

(24) 登録日 令和1年12月13日 (2019.12.13)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	31/381	(2006.01)	A 6 1 K	31/381
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/30	(2006.01)	A 6 1 K	47/30

請求項の数 11 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-510766 (P2017-510766)
(86) (22) 出願日	平成27年5月8日 (2015.5.8)
(65) 公表番号	特表2017-514917 (P2017-514917A)
(43) 公表日	平成29年6月8日 (2017.6.8)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/060166
(87) 国際公開番号	W02015/169944
(87) 国際公開日	平成27年11月12日 (2015.11.12)
審査請求日	平成30年5月7日 (2018.5.7)
(31) 優先権主張番号	14167490.3
(32) 優先日	平成26年5月8日 (2014.5.8)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)
(31) 優先権主張番号	14170616.8
(32) 優先日	平成26年5月30日 (2014.5.30)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	516304182 パノプテス・ファーマ・ゲーエムベーハー オーストリア国 1030 ウィーン, ラ イスナーシュトラッセ 34/1
(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(74) 代理人	100118902 弁理士 山本 修
(74) 代理人	100106208 弁理士 宮前 徹
(74) 代理人	100120112 弁理士 中西 基晴
(74) 代理人	100128750 弁理士 廣瀬 しのぶ

最終頁に続く

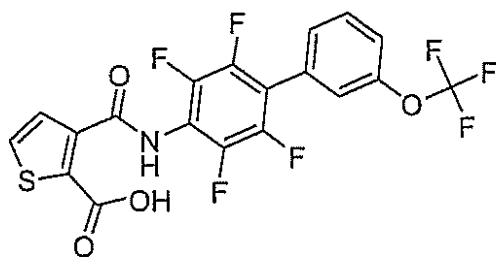
(54) 【発明の名称】 眼の疾患および障害を処置するための化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

D H O D H 阻害化合物を含む、ぶどう膜炎の処置において使用するための医薬組成物であって、該 D H O D H 阻害化合物が、

【化 1】



10

であり、そしてここで当該医薬組成物は硝子体内注入により投与される、上記医薬組成物。

【請求項 2】

前記化合物が、ぶどう膜炎に罹患している対象に投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

20

前記化合物が対象に療法有効量で投与される、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記化合物を月 1 回の注射を超えない頻度の注射で硝子体に注入することによりぶどう膜炎を処置するための方法における、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】

前記化合物を、そのための医薬的に許容できる賦形剤と一緒に含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

賦形剤が、親水性ポリマー系賦形剤、張度調整剤、緩衝剤、トレハロース、マンノース、D - ガラクトースおよびラクトースのような糖類、保存剤、補助溶媒および抗酸化剤からなる群から選択される、請求項 5 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 7】

硝子体内への注入のために配合された、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

硝子体内注入用の無菌液剤である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

無菌の硝子体内注入用液剤の形態である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の眼科用配合物。

【請求項 10】

20

投与の頻度が、1 日 1 回、または週 1 回、月 1 回、2 か月毎、または 3 か月毎、または 6 か月毎である、請求項 9 に記載の配合物。

【請求項 11】

療法有効量の前記化合物が眼の後区に達する、請求項 9 又は 10 に記載の配合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[0001] 本発明は一般に、ヒトまたは動物に使用するための眼科療法薬の分野およびその開発に関する。より具体的には、本発明は、DHODH 阻害化合物、ならびに眼の疾患および障害の処置のためのそれらの使用に関する。

30

【0002】

[0002] 本発明はまた、局所処置のためのそのような眼科用組成物の投与、または特にそれらの硝子体内投与に関する。本発明はまた、眼内、特に眼の後区 (posterior segment) への、療法有効薬剤、特に DHODH 阻害化合物の制御放出に関する。

【背景技術】

【0003】

[0003] 眼表面疾患には、共通の後遺症、すなわち涙液膜および / または眼表面統合性の機能障害につながる重複状態を伴う多くの病態が含まれる。眼表面は感覚神経によって豊富に支配されており、したがってこれらの組織に影響を及ぼすいかなる刺激もさまざまな症状をもたらす可能性がある。これらは軽度の不快感からザラつき (grittiness)、異物感、刺激、および乾きにまで及び、多くの人々のクオリティ・オブ・ライフに影響を及ぼしている。さらに、炎症は眼表面のさまざまな構造に損傷を引き起こす可能性がある：すなわち、結膜上皮組織の瘢痕化およびベッヘル細胞の破壊をもたらす、それらはドライアイにつながり、および / または角膜表面の不規則性を引き起こし、それが結果的に眩輝 (眩しさ) を生じる可能性がある。状態が慢性的で表面損傷を伴う重篤な症例では、それは重症のドライアイ症候群、春季角結膜炎、または感染性疾患、たとえばトラコーマにみられるように、軽度ないし重度の視力低下につながる可能性がある。

40

【0004】

[0004] ぶどう膜炎は、ぶどう膜、すなわち眼の中央色素層を冒す、炎症性慢性眼疾患である。コルチコステロイドおよび免疫抑制薬は別として、現在は使用できる治療法が無

50

い。両クラスの薬物とも、慢性ぶどう膜炎を治療するのに必要な長期間使用した場合には重篤な副作用を引き起こすことが知られている。そのような副作用には、骨粗鬆症、極端な体重増加、糖尿病などが含まれる。自己免疫性ぶどう膜炎は、ヒトの網膜タンパク質または交差反応性タンパク質に対するヘルパーT細胞（Th1およびTh17）による免疫応答と関連する。これらの自己反応性ヘルパーT細胞が移動して眼に浸潤し、眼の炎症の主因となる。これらの調節解除されたT細胞（ホールマークサイトカイン：Th1に対するIFN- γ およびTh17に対するIL-17）を中和すると臨床性ぶどう膜炎の改善がもたらされることが動物モデルおよびヒトにおいて示された。

【0005】

[0005] ぶどう膜炎(uveitis)は世界的に失明の主因のひとつであり、西洋世界においては第4の主因であり、数百万人の患者が何らかの形のぶどう膜炎に罹患しており、それはいかなる年齢のグループにも起きる可能性がある。

10

【0006】

[0006] 結膜炎(conjunctivitis)（しばしば“ピンクアイ(pink eye)”と呼ばれる）は、結膜、すなわち白眼部分および眼瞼の内側を覆う粘膜の炎症である。

[0007] 最も一般的な型の結膜炎はアデノウイルス感染により引き起こされる。このタイプの結膜炎は拡散して角膜を冒す可能性もあり(角膜炎)、数週間持続し、霞んだ視界(霞み目)(hazy vision)の原因となる可能性がある。この疾患はしばしば流行性であるので、流行性角結膜炎(epidemic keratoconjunctivitis)（EKC）と呼ばれる。EKCは重度の接触感染型結膜炎（結膜と角膜）である。

20

【0007】

[0008] EKCの症状には、流涙性充血(watering redness)、異物感および激痛、視力低下、流涙、および光過敏症の急性発症が含まれる。およそ20～50%の患者に、視力劣化をもたらす免疫T細胞仲介性の角膜基質(corneal stroma)浸潤がみられる。多数の患者がウイルス性結膜炎に罹患し、それはいかなる年齢グループにも起きる可能性がある。現在、利用できる抗ウイルス処置はない。

【0008】

[0009] 眼状態を処置するための療法薬は知られているが、一般にそれらの薬剤は1以上の副作用の発現を伴う。たとえば、眼のコルチコステロイド処置（プレドニゾロンまたはデキサメタゾン）は不都合な眼内圧上昇を誘発する可能性があり、あるいはプロスタグランジン処置、たとえばPGF2は充血を誘発する可能性がある。

30

【0009】

[0010] WO2007038687には、眼疾患を伴うかまたはそのリスクをもつ対象の眼にステロイド節約型の免疫抑制薬を直接投与することにより、その薬剤への全身曝露を低減するための方法が開示されている。EP0413329には、免疫性病因を伴う眼疾患の処置のためのレフルノミド(leflunomide)の使用が記載されている。

【0010】

[0011] DHOH阻害薬、たとえばレフルノミドおよびテリフルノミド(teriflunomide)は、関節リウマチおよび多発性硬化症のような疾患を処置するために全身使用される。Fangらは、ラットにおける実験的自己免疫性ぶどう膜炎を処置するためにレフルノミドの全身使用を記載している(Fang CB, et al. (2013) Amelioration of Experimental Autoimmune uveitis by Leflunomide in Lewis Rats. PLoS ONE 8(4): e62071)。しかし、能動性の血液-眼-バリアーのため、眼疾患であるぶどう膜炎を処置するためには高い全身薬物曝露が必要である。レフルノミドは重篤な肝毒性を引き起こす可能性をもつことが知られているので、この方法はリスク-ベネフィット比が低いであろう。さらに、局所眼疾患を処置するためには、全身薬物曝露および潜在的な全身副作用を避けることが一般に好ましい。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

50

【特許文献 1】W02007038687

【特許文献 2】EP0413329

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献 1】Fang CB, et al. (2013) Amelioration of Experimental Autoimmune uveitis by Leflunomide in Lewis Rats. PLoS ONE 8(4): e62071

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

[0012] 既存の療法の安全性が低いので、眼疾患、特にぶどう膜炎および/または結膜炎を処置するための、新規でより安全な薬物クラスに対する高いアンメットメディカルニーズがある。

10

【課題を解決するための手段】

【0014】

[0013] この問題は本発明によって解決される。本発明者らは意外にも、DHODH阻害化合物が眼への局所投与によって眼疾患を処置するためにきわめて有効であり、かつ良好に耐容されることを見出した。

【0015】

[0014] 本発明は、有効量のDHODH阻害化合物をその必要がある対象の眼に局所投与する、眼の疾患または状態を処置するための方法を提供する。具体的には、本方法は、眼疾患を処置するための方法において局所薬物送達に使用するためのDHODH阻害化合物に関する。

20

【0016】

[0015] 処置すべき眼の疾患または状態は、ぶどう膜炎、視神経炎、眼球後部神経炎；コンタクトレンズの使用に起因もしくは関連する眼の炎症もしくは不快感もしくは外傷；屈折矯正手術、黄斑変性、場合により放射状角膜切開術(radial keratotomy)もしくは乱視矯正角膜切開術(astigmatic keratotomy)に起因もしくは関連する眼の炎症、ドライアイ、不快感もしくは外傷；眼瞼炎、視神経の疾患もしくは障害、場合により乳頭浮腫、または結膜炎状態、場合によりアレルギー性結膜炎、ピンクアイ、巨大乳頭結膜炎、感染性結膜炎もしくは化学性結膜炎である可能性がある。

30

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図 1】[0016] 図 1 は、ラットにおいてEAUを処置しなかった場合の再発（プラセボ対照）およびDHODH阻害薬PP-001で処置することによる効果的な再発予防の代表例を示す（1匹の動物の左と右の眼についてのぶどう膜炎スコアを示す）。プラセボまたはPP-001による処置を免疫化後17日目に開始した。

【図 2】[0017] 図 2 は、プラセボおよびPP-001を硝子体に単回注入した後のEAUラットにおけるぶどう膜炎再発のパーセントを記載する。

【図 3】[0018] 図 3 は、EAUラットモデルにおいてPP-001処置が脈絡膜血管新生に及ぼす効果を記載する。処置を免疫化後9日目（炎症の発症）または15日目（炎症のピーク）に開始した。

40

【図 4】[0019] 図 4 は、PP-001による濃度依存性の血管内皮増殖因子（VEGF）阻害を記載する。

【図 5】[0020] 図 5 は、動物モデルにおけるPP-001点眼剤の抗ウイルス効果を示す。処置コース中のウイルス力価をブラック形成単位として表示する。

【図 6】[0021] 図 6 は、ドライアイの制御環境室ネズミモデルにおけるPP-001局所投与の有効性を示す。

【発明を実施するための形態】

【0018】

[0022] 本発明者らは意外にも、DHODH阻害化合物が、炎症を改善することにより

50

、および/または損傷を受けた眼の組織もしくは細胞の治癒もしくは修復を増大することにより、眼疾患、それに関係する状態または症状の処置に有効であることを見出した。細胞または組織の修復を増強することにより、眼疾患の進行を遅延させ、回復を増強し、または既存の疾患（通常は軽度または中等度）を非顕性またはほぼ非顕性にするであろう。

【0019】

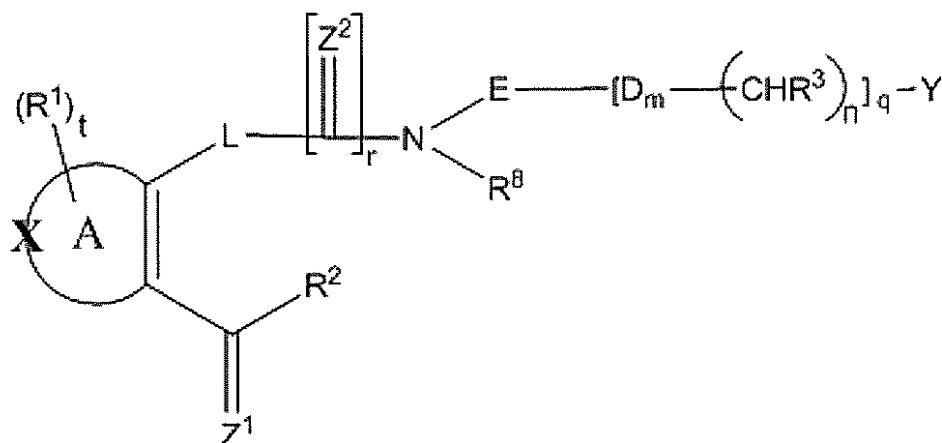
[0023] したがって本発明は、眼疾患の処置において局所薬物送達で使用するためのDHODH阻害化合物に関する。

[0024] DHODH化合物は、レフルノミド、テリフルノミド、ビドフルジムス(vidofludimus)、ブレキナル(brequinar)、ASLAN003または一般式Iの化合物からなる群から選択される：

10

【0020】

【化1】



20

【0021】

式中：

Aは、芳香族または非芳香族の5員または6員炭化水素環であり、その際、1以上の炭素原子は基Xにより置き換えられていてもよく、Xは独立してS、O、N、NR⁴、SO₂およびSOからなる群から選択され；

30

Lは、単結合またはNHであり；

Dは、O、S、SO₂、NR⁴、またはCH₂であり；

Z¹は、O、S、またはNR⁵であり；

Z²は、O、S、またはNR⁵であり；

R¹は、独立してH、ハロゲン、ハロアルカニル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロアルカニルオキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、-CO₂R^{''}、-SO₃H、-OH、-CONR^{*}R^{''}、-CR^{''}O、-SO₂-NR^{*}R^{''}、-NO₂、-SO₂-R^{''}、-SO-R^{*}、-CN、アルカニルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルカニルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、アリール、-NR^{''}-CO₂-R[']、-NR^{''}-CO-R^{*}、-NR^{''}-SO₂-R[']、-O-CO-R^{*}、-O-CO₂-R^{*}、-O-CO-NR^{*}R^{''}、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルカニルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、ヒドロキシアルカニルアミノ、ヒドロキシアルケニルアミノ、ヒドロキシアルキニルアミノ、-SH、ヘテロアリール、アルカニル、アルケニルまたはアルキニルを表わし；

40

R^{*}は、独立してH、アルカニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノアルカニル、アミノアルケニル、アミノアルキニル、アルカニルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、-OH、-SH、アルカニルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、ヒドロキシアルカニル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、ハロアルカニル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロアルカニルオキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、アリールまたはヘテロアリールを表

50

わし；

R' は、独立してH、 $-CO_2R''$ 、 $-CONR''R'''$ 、 $-CR''O$ 、 $-SO_2NR''$ 、 $-NR''-CO$ -ハロアルカニル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、 NO_2 、 $NR''-SO_2$ -ハロアルカニル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、 $-NR''-SO_2$ -アルカニル、 $-NR''-SO_2$ -アルケニル、 $-NR''-SO_2$ -アルキニル、 $-SO_2$ -アルカニル、 $-SO_2$ -アルケニル、 $-SO_2$ -アルキニル、 $NR''-CO$ -アルカニル、 $NR''-CO$ -アルケニル、 $NR''-CO$ -アルキニル、 $-CN$ 、アルカニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノアルカニル、アミノアルケニル、アミノアルキニル、アルカニルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、アルカニルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、
OH、 $-SH$ 、アルカニルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、ヒドロキシアルカニル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、ヒドロキシアルカニルアミノ、ヒドロキシアルケニルアミノ、ヒドロキシアルキニルアミノ、ハロゲン、ハロアルカニル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロアルカニルオキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールを表わし；

10

R'' は、独立して水素、ハロアルカニル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヒドロキシアルカニル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、アルカニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アミノアルカニル、アミノアルケニルまたはアミノアルキニルを表わし；

20

R''' は、独立してHまたはアルカニルを表わし；

R² は、HまたはOR⁶、NHR⁷、NR⁷OR⁷であり；

あるいはR² は、R⁸に結合している窒素原子と一緒に5～7員、好ましくは5または6員複素環式環を形成し、その際、R²は $-[CH_2]_5$ であり、R⁸は存在せず；

R³ は、H、アルカニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルカニルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、 $-O$ -アリール； $-O$ -シクロアルキル、 $-O$ -ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、アミノアルカニル、アミノアルケニル、アミノアルキニル、アルカニルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、ヒドロキシアルカニル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、ハロアルカニルオキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、ヘテロアリール、アルカニルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、
 $-S$ -アリール； $-S$ -シクロアルキル、 $-S$ -ヘテロシクロアルキル、アラルキル、ハロアルカニル、ハロアルケニルまたはハロアルキニルであり；

30

R⁴ は、H、アルカニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R⁵ は、H、OH、アルカニルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、 O -アリール、アルカニル、アルケニル、アルキニルまたはアリールであり；

R⁶ は、H、アルカニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルカニルオキシアルカニル、アルカニルオキシアルケニル、アルカニルオキシアルキニル、アルケニルオキシアルカニル、アルケニルオキシアルケニル、アルケニルオキシアルキニル、アルキニルオキシアルカニル、アルキニルオキシアルケニル、アルキニルオキシアルキニル、アシルアルカニル、（アシルオキシ）アルカニル、（アシルオキシ）アルケニル、（アシルオキシ）アルキニル、アシル、非対称（アシルオキシ）アルカニルジエステル、非対称（アシルオキシ）アルケニルジエステル、非対称（アシルオキシ）アルキニルジエステル、またはジアルカニルホスフェート、ジアルケニルホスフェートもしくはジアルキニルホスフェートであり；

40

R⁷ は、H、OH、アルカニル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルカニルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、 $-O$ -アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-O$ -シクロアルキル、または $-O$ -ヘテロシクロアルキルであり；

R⁸ は、H、アルカニル、アルケニルまたはアルキニルであり；

E は、アルカニル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシク

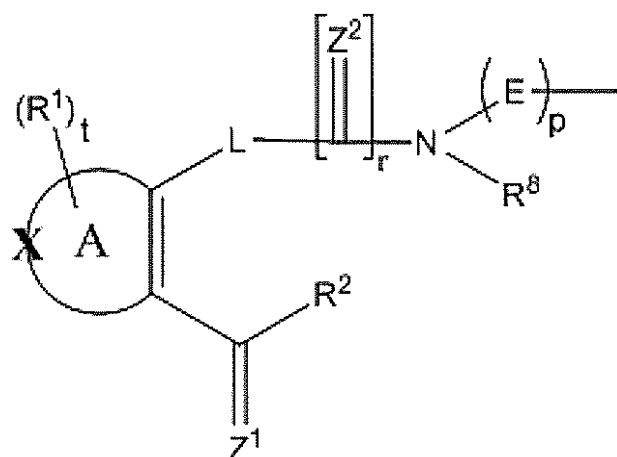
50

ロアルキルもしくはシクロアルキル基、または縮合二環式もしくは三環式環系であり、その際、1つのフェニル環が1もしくは2つの単環式シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環または1つの二環式シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環に縮合し、あるいは2つのフェニル環が単環式シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環に縮合し、その際、単環式および二環式シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル環は本明細書において定義するものであり、前記のすべての基は1個以上の置換基 R' により置換されていてもよく；

Y は、 H 、ハロゲン、ハロアルカニル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロアルカニルオキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、アルカニル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルもしくはシクロアルキル基、または縮合二環式もしくは三環式環系であり、その際、1つのフェニル環が1もしくは2つの単環式シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環または1つの二環式シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環に縮合し、あるいは2つのフェニル環が単環式シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環に縮合し、その際、前記のすべての基は1個以上の置換基 R' により置換されていてもよく、あるいは Y は

【0022】

【化2】



【0023】

であり、式中の R^1 、 X 、 A 、 Z^1 、 Z^2 、 R^8 、 R^2 、 E および p は本明細書において定義するものであり；

m は、0 または 1 であり；

n は、0 または 1 であり；

p は、0 または 1 であり；

q は、0 または 1 であり；

r は、0 または 1 であり；

s は、0 ~ 2 であり；

t は、0 ~ 3 である。

【0024】

【0025】 具体的には、本発明による $DHODH$ 阻害化合物は一般式 I の化合物であり、式中の A はフラン、チオフェン、ピリジル、フェニル；ジヒドロチオフェン、シクロペンテニルまたはシクロペンタジエニルであり、他の残基は前記に定めたものである。

【0025】

【0026】 本発明のさらなる態様は、一般式 I の $DHODH$ 阻害化合物であり、式中の A はチオフェンであり、他の残基は前記に定めたものである。

【0027】 本発明のさらなる態様は、一般式 I の $DHODH$ 阻害化合物であり、式中の Z^1 および Z^2 は O である。

【 0 0 2 6 】

[0028] 本発明のさらなる態様は、一般式 I の D H O D H 阻害化合物であり、式中の E は R ' により置換されていてもよいフェニルであり、他の残基は前記に定めたものである。

【 0 0 2 7 】

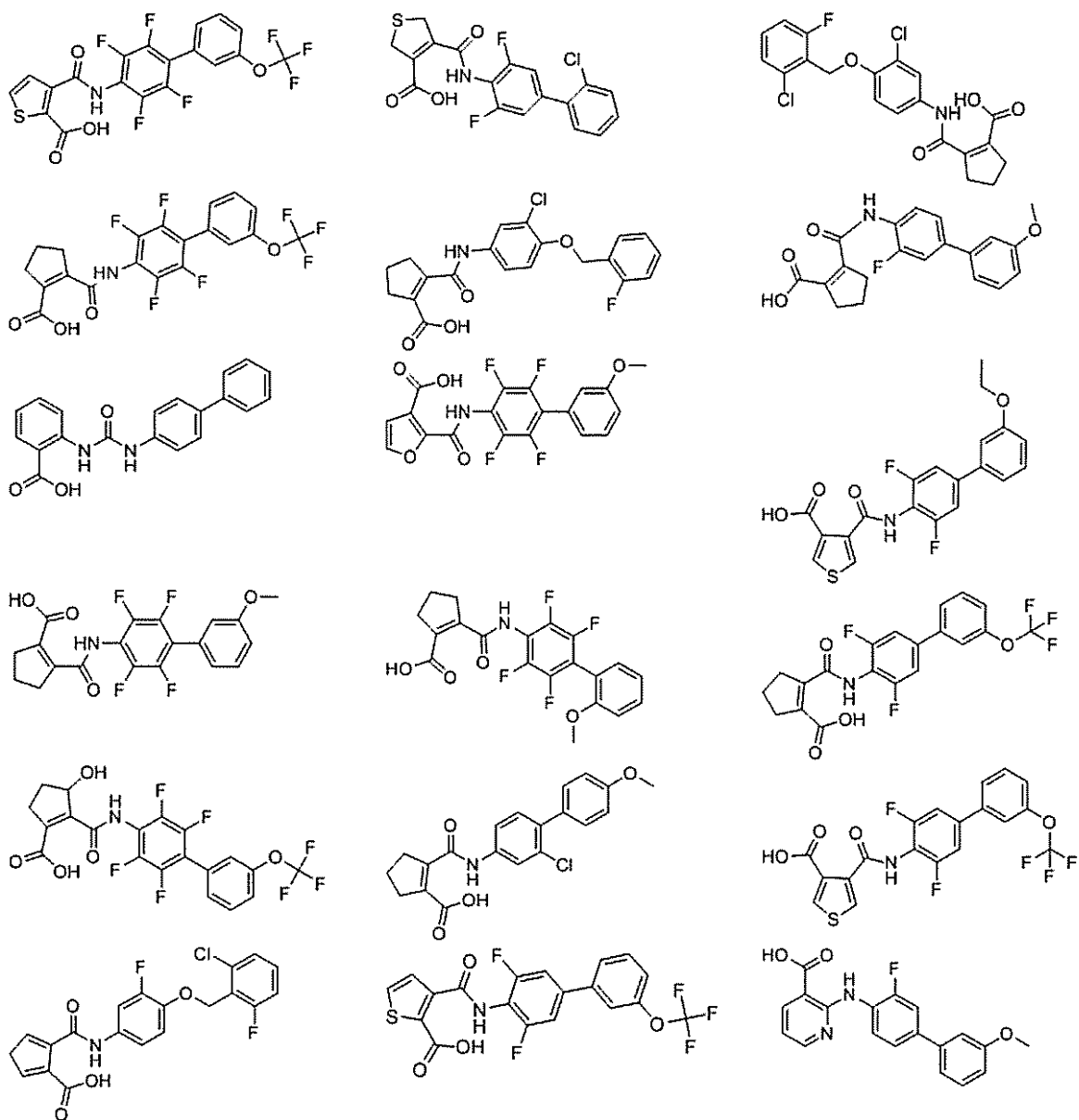
[0029] 本発明のさらなる態様は、一般式 I の D H O D H 阻害化合物であり、式中の Y は R ' により置換されていてもよいフェニルであり、他の残基は前記に定めたものである。

【 0 0 2 8 】

[0030] 本発明のさらなる態様は、下記のリストから選択される D H O D H 阻害化合物である：

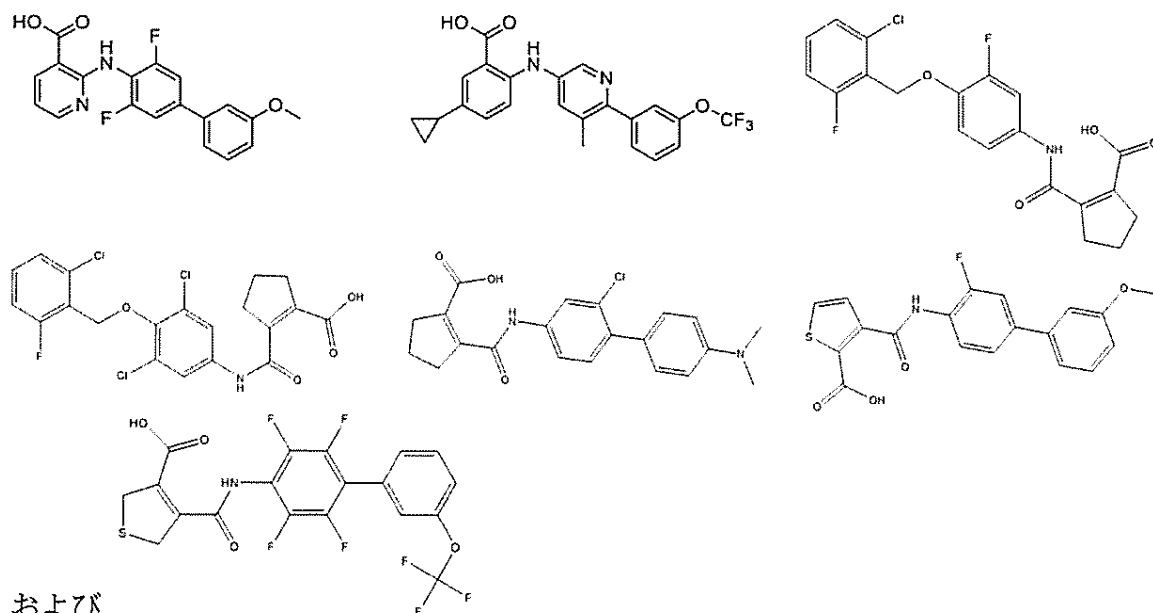
【 0 0 2 9 】

【 化 3 - 1 】



【 0 0 3 0 】

【化 3 - 2】



10

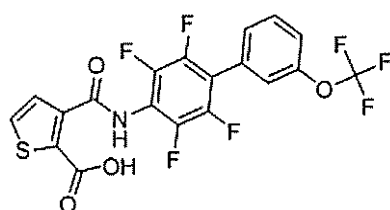
および

【 0 0 3 1】

[0031] 本発明によるさらなる態様は、前記に従って使用するための D H O D H 阻害化 20
合物であり、その化合物は

【 0 0 3 2】

【化 4】



(PP-001).

30

【 0 0 3 3】

である。P P - 0 0 1 (3 - (2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ - 3 ' - トリフルオロメ 20
トキシ - ビフェニル - 4 - イルカルバモイル) - チオフェン - 2 - カルボン酸) は、顕著
な抗ウイルス活性をもつ。

【 0 0 3 4】

[0032] レフルノミド(leflunomide) (5 - メチル - N - [4 - (トリフルオロメチル 40
) フェニル] - イソオキサゾール - 4 - カルボキサミド) は、活動性である中等度ないし
重度の関節リウマチおよび乾癬性関節炎に用いられる免疫抑制性の疾患修飾性 - 抗リウマ
チ薬(disease-modifying anti-rheumatic drug) (D M A R D) である。

40

【 0 0 3 5】

[0033] テリフルノミド(teriflunomide) ((2 Z) - 2 - シアノ - 3 - ヒドロキシ -
N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ブタ - 2 - エンアミド) は、レフルノミド
の活性代謝産物であり、多発性硬化症 (M S) の処置に用いられる疾患修飾薬である。

【 0 0 3 6】

[0034] ブレキナル(brequinar) (6 - フルオロ - 2 - (2 ' - フルオロ - 1 , 1 ' -
ビフェニル - 4 - イル) - 3 - メチル - 4 - キノリン - カルボン酸 ナトリウム塩) は、
本来は癌の処置のための抗増殖薬として開発された。

【 0 0 3 7】

[0035] ビドフルジムス(vidofludimus) (2 - (3 - フルオロ - 3 ' - メトキシビフェ 50

50

ニル - 4 - イルカルバモイル) - シクロペンタ - 1 - エンカルボン酸は、関節炎、多発性硬化症、乾癬、および全身性エリテマトーデスのげっ歯類モデルにおいて有効であることが示された。それは関節リウマチ (R A) および炎症性腸疾患 (I B D) を処置する 2 つの臨床試験で有効であることが示された。

【 0 0 3 8 】

[0036] さらに他の D H O D H 阻害薬が、たとえば W02004056747、W02004056797、W02009021696 および W02011138665 に記載されている。

[0037] 別に明記しない限り、用語アルキルは、単独または他の基もしくは原子との組合わせで用いる場合、水素置換された 1 ~ 6 個の炭素原子のみからなる飽和の直鎖または分枝鎖を表わし、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、1 - メチルプロピル、イソブチル、t - ブチル、2, 2 - ジメチルブチル、n - ペンチル、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、4 - メチルペンチル、n - ヘキシルなどを含む。

【 0 0 3 9 】

[0038] 別に明記しない限り、用語アルケニルは、少なくとも 1 つの二重結合を含む水素置換された 2 ~ 6 個の炭素原子のみからなる部分不飽和の直鎖または分枝鎖を表わし、ビニル、アリル、2 - メチルプロパ - 1 - エニル、ブタ - 1 - エニル、ブタ - 2 - エニル、ブタ - 3 - エニル、ブタ - 1, 3 - ジエニル、ペンタ - 1, 3 - ジエニル、ペンタ - 2, 4 - ジエニル、2 - メチルブタ - 1 - エニル、2 - メチルペンタ - 1 - エニル、4 - メチルペンタ - 1 - エニル、4 - メチルペンタ - 2 - エニル、2 - メチルペンタ - 2 - エニル、4 - メチルペンタ - 1, 3 - ジエニル、ヘキセン - 1 - イルなどを含む。

【 0 0 4 0 】

[0039] 別に明記しない限り、用語アルケニルは、少なくとも 1 つの三重結合を含む水素置換された 2 ~ 8 個の炭素原子のみからなる部分不飽和の直鎖または分枝鎖を表わし、エチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル、2 - メチルプロパ - 1 - イニル、1 - ブチニル、2 - ブチニル、3 - ブチニル、1, 3 - ブタジイニル、3 - メチルブタ - 1 - イニル、4 - メチルブタ - イニル、4 - メチルブタ - 2 - イニル、2 - メチルブタ - 1 - イニル、1 - ペンチニル、2 - ペンチニル、3 - ペンチニル、4 - ペンチニル、1, 3 - ペンタジイニル、1, 4 - ペンタジイニル、3 - メチルペンタ - 1 - イニル、4 - メチルペンタ - 2 - イニル、4 - メチルペンタ - 2 - イニル、1 - ヘキシニルなどを含む。

【 0 0 4 1 】

[0040] 別に明記しない限り、用語シクロアルキルは、単独または他の基もしくは原子との組合わせで用いる場合、3 ~ 8 個の炭素原子のみからなる飽和または不飽和の環を表わし、それは場合によっては独立して C_{1-4} アルキル、フルオロ置換された C_{1-4} アルキル、ハロ、 OC_{1-4} アルキル、フルオロ置換された OC_{1-4} アルキル、 NH_2 、 NH (アルキル)、 N (アルキル)₂、 CO_2H 、 CO_2 (アルキル)、 NO_2 および CN から選択される同一または異なる 1 以上の置換基、適切には 1 ~ 3 つの置換基で置換されていてもよい。

【 0 0 4 2 】

[0041] シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどが含まれる。

【 0 0 4 3 】

[0042] ヘテロシクロアルキル基は、3 ~ 8 個の炭素原子、好ましくは 4 ~ 8 個の炭素原子を含む単環式非芳香族炭化水素環、または 7 ~ 10 個の炭素原子、好ましくは 8 ~ 10 個の炭素原子を含む二環式非芳香族炭化水素環系を示し、その際、ヘテロシクロアルキル基においては炭化水素の環または環系中の 1 個以上の炭素原子が - $N(R^a)$ -、- O -、- S -、- $S(O)$ -、- $S(O)_2$ - からなる群から選択される基により置き換えられている；ヘテロシクロアルキル基は 1 以上の二重結合を含んでいてもよく、ヘテロシクロアルキル基は前記に定める 1 以上の残基 R' により置換されていてもよく、ヘテロシ

クロアルキル基においては 1 または 2 個のメチレン基が $C=O$ または $C=NR^a$ 基により置き換えられていてもよい。

【0044】

[0043] ヘテロシクロアルキル基の限定ではない例は、アゼパン - 1 - イル、ピペリジニル、特にピペリジン - 1 - イルおよびピペリジン 4 - イル、ピペラジニル、特に N - ピペラジニルおよび 1 - アルキルピペラジン - 4 - イル、モルホリン - 4 - イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェン、スルホラニル、スルホレニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニルであり、以上の基において水素原子のうち 1 以上が前記に定める残基 R^a により置き換えられていてもよい。

10

【0045】

[0044] 別に明記しない限り、用語アリールは、6 ~ 14 個の炭素原子を含む芳香族単環式または二環式基を表わし、それは場合によっては完全または部分飽和または不飽和炭素環式環と縮合していてもよく、場合によっては独立して C_{1-4} アルキル、フルオロ置換された C_{1-4} アルキル、ハロ、 $-OC_{1-4}$ アルキル、フルオロ置換された OC_{1-4} アルキル、 NH_2 、 NH (アルキル)、 N (アルキル) $_2$ 、 CO_2H 、 CO_2 (アルキル)、 NO_2 および CN から選択される同一または異なる 1 以上の置換基、適切には 1 ~ 3 つの置換基で置換されていてもよい。

【0046】

[0045] アリール基の例には、フェニル、ナフチル、インダニルなどが含まれる。

20

[0046] 別に明記しない限り、用語ヘテロアリールは、5 ~ 14 個の炭素原子を含み、それらのうち 1 ~ 5 個が N 、 S および O から選択されるヘテロ原子で置き換えられた芳香族単環式または二環式基を表わし、それらは場合によっては還元されて非芳香族複素環になっていてもよく、場合によっては独立して C_{1-4} アルキル、フルオロ置換された C_{1-4} アルキル、ハロ、 OC_{1-4} アルキル、フルオロ置換された OC_{1-4} アルキル、 NH_2 、 NH (アルキル)、 N (アルキル) $_2$ 、 CO_2H 、 CO_2 (アルキル)、 NO_2 および CN から選択される同一または異なる 1 以上の置換基、適切には 1 ~ 3 つの置換基で置換されていてもよい。

【0047】

[0047] ヘテロアリール基の例には、ピロリル、ジヒドロピロリル、ピロリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ (1, 2 - a) ピリジニル、インダゾリル、プリニル、ピロロ (2, 3 - c) ピリジニル、ピロロ (3, 2 - c) ピリジニル、ピロロ (2, 3 - b) ピリジニル、ピラゾロ (1, 5 - a) ピリジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、フラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、チオフェニル、ジヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオフェニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイソチオフェニル、ピリジル、ピペリジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、1, 2, 3 - トリアジニル、1, 2, 4 - トリアジニル、1, 3, 5 - トリアジニル、クロメニル、モルホリニル、ジアゼピニル、ベンゾジアゼピニルなどが含まれる。

30

40

【0048】

[0048] ハロゲン残基は塩素、臭素、フッ素またはヨウ素であり、フッ素が好ましい。

[0049] 眼疾患は、たとえばぶどう膜炎、視神経炎、眼球後部神経炎；コンタクトレンズの使用に起因もしくは関連する眼の炎症もしくは不快感もしくは外傷；屈折矯正手術、たとえば放射状角膜切開術もしくは乱視矯正角膜切開術に起因もしくは関連する眼の炎症、ドライアイ症候群、不快感もしくは外傷；黄斑変性、眼瞼炎、視神経の疾患もしくは障

50

害、たとえば乳頭浮腫、または結膜炎状態、たとえばアレルギー性結膜炎、ピンクアイ、巨大乳頭結膜炎、感染性結膜炎もしくは化学性結膜炎である。

【 0 0 4 9 】

[0050] ぶどう膜炎は、ぶどう膜、すなわち眼の中央色素層を冒す、炎症性慢性眼疾患である。ぶどう膜は3つの部分からなる：紅彩（色彩に関与する）、毛様体（紅彩の後方に位置し、眼の潤滑作用に関与する）、および脈絡膜（網膜下の血管に富む内張り組織）。コルチコステロイドおよび免疫抑制薬は別として、そのような疾患の治療法は現在はない。両クラスの薬物とも、慢性ぶどう膜炎を治療するのに必要な長期間使用した場合には重篤な副作用を引き起こすことが知られている。そのような副作用には、骨粗鬆症、極端な体重増加、糖尿病などが含まれる。自己免疫性ぶどう膜炎は、ヒトの網膜タンパク質または交差反応性タンパク質に対するヘルパーT細胞（Th1およびTh17）による免疫応答と関連する。これらの自己反応性ヘルパーT細胞が移動して眼に浸潤し、眼の炎症の主因となる。これらの調節解除されたT細胞（ホールマークサイトカイン：Th1に対するIFN- γ およびTh17に対するIL-17）を中和すると臨床性ぶどう膜炎の改善がもたらされることが動物モデルおよびヒトにおいて示された。

10

【 0 0 5 0 】

[0051] 若干の既知のDHODH阻害薬は既に炎症性疾患の処置に用いられている；たとえばArava（登録商標）は関節リウマチの処置、またはAubagio（登録商標）は多発性硬化症の処置。しかし、そのような医薬は錠剤または静脈内注射剤として提供され、体全体に対する全身作用をもつことにより療法活性を得る。Fang CB et al. (2013) も、DHODH阻害薬レフルノミドがラットモデルにおいて実験的自己免疫性ぶどう膜炎を処置するのに有用であることを以前に示している。しかし、眼-血液-バリアーのため、眼において療法有効薬物レベルに達するにはきわめて高い全身血中レベルのレフルノミドが必要である。そのような高い血中レベルの免疫抑制薬は、眼疾患を処置する際に不適切な全身性副作用をもたらす可能性がある。

20

【 0 0 5 1 】

[0052] 本発明者らは意外にも、DHODH阻害化合物が、眼への局所投与によって眼疾患を処置するために用いた場合にきわめて有効であり、かつ良好に耐容されることを見出した。

【 0 0 5 2 】

30

[0053] よって、本発明のさらなる態様は、ぶどう膜炎の処置に使用するためのDHODH阻害化合物に関する。

[0054] 最も一般的な型の結膜炎はアデノウイルス感染により引き起こされる。このタイプの結膜炎は拡散して角膜を冒す可能性もあり（角膜炎）、数週間持続し、霞んだ視界の原因となる可能性がある。この疾患はしばしば流行性であるので、流行性角結膜炎（EKC）と呼ばれる - EKCは重度の接触感染型結膜炎（結膜と角膜）である。2012年12月のドイツ北部における最近のアデノウイルス性結膜炎の大発生は新聞の主要トピックであった。EKCの大部分の症例は、Ad8、Ad19およびAd37を含めた特定種のアデノウイルスにより引き起こされると考えられている。

【 0 0 5 3 】

40

[0055] よって、本発明のさらなる態様は、結膜炎の処置に使用するためのDHODH阻害化合物に関する。

[0056] アデノウイルスは、上気道および下気道感染症、数種類のウイルス性結膜炎（角結膜炎を含む）、ならびに胃腸炎および出血性嚢胞を引き起こすことが知られている；ただし、それぞれに特定の血清型のみが関連する。眼感染症に関して、アデノウイルスは重大な公衆衛生リスクを提示し、世界的にウイルス性結膜炎の65～90%および感染性結膜炎の全症例の15～70%に関与している。

【 0 0 5 4 】

[0057] よって、本発明のさらなる態様は、アデノウイルスにより引き起こされる眼疾患の処置に使用するためのDHODH阻害化合物に関する。

50

[0058] 乾性角結膜炎(keratoconjunctivitis sicca) (K C S)、すなわち乾性角膜炎、眼球乾燥症(xerophthalmia)またはドライアイ症候群 (D E S)とも呼ばれるものは、眼の乾燥により引き起こされる眼疾患であり、眼の乾燥は涙液産生の減少または涙液膜蒸発の増大のいずれかにより引き起こされる。それはヒトおよびある動物にみられる。K C Sは最も一般的な眼疾患であり、集団の5～6%が罹患している。

【 0 0 5 5 】

[0059] よって、本発明のさらなる態様は、ドライアイ症候群の処置に使用するためのD H O D H阻害化合物に関する。

[0060] 加齢黄斑変性症 (A M D)は、通常は高齢の成人を冒す病的状態であり、網膜の損傷のため視野の中心 (黄斑)の視力喪失を生じる。それは“ドライ”型および“ウェット”型で起きる。それは高齢の成人 (> 5 0 歳)における失明および視覚障害の主因である。より重症であるウェット型 (ウェット型 A M D)では、網膜の後方にある脈絡膜から血管が成長し、網膜が剥がれる可能性がある。ウェット型 A M Dは集団のうちほぼ1 . 5 %の罹患率をもつ。

【 0 0 5 6 】

[0061] よって、本発明のさらなる態様は、ウェット型加齢黄斑変性症の処置に使用するためのD H O D H阻害化合物に関する。

[0062] 本発明のさらなる態様は、対象に療法有効量で投与されるD H O D H阻害化合物に関する。

【 0 0 5 7 】

[0063] 本明細書中で用いる用語“対象”は単数または複数のいかなる対象であってもよく、ヒトおよび動物、たとえば哺乳類または鳥類、特にウマ、家禽類、ブタ、ウシ、げっ歯類およびペットが含まれるが、これらに限定されない。それらの対象は、健康な対象、または眼疾患に罹患しているか、もしくは罹患し始めている対象であってもよい。

【 0 0 5 8 】

[0064] 本明細書中で用いる用語“療法有効量”または“有効量”は、生物学的有益性または有意義な対象有益性、たとえば医師または他の医療専門家が求める生物学的または医学的な応答または改善を得るのに必要な薬物量を表わす。1観点において、用語“療法有効量”または“有効量”は、対象の眼の障害、症状または疾患に生物学的に有意義な改善をもたらす薬物量を意味するものとする。大きな療法指数を示す用量が好ましい。当業者が認識しているように、有効量はたとえば投与経路、剤形、追加の有効薬剤の含有、ならびに対象の年齢、体重、感受性および健康状態に応じて異なる可能性がある。

【 0 0 5 9 】

[0065] 眼疾患の処置計画は、対象の個々のニーズに応じて異なる可能性がある。たとえば、D H O D H阻害化合物の投与量および投与頻度は、一部は対象の年齢および眼疾患の重症度および投与経路に依存する可能性がある。限定ではない例示として、D H O D H阻害薬を1日1回から1日8回まで局所適用することができる (たとえば、点眼剤の形態で)。ある患者には少なくとも約3日間、他の観点では少なくとも約10日間、さらなる観点では少なくとも約1カ月間、さらに他の観点では少なくとも約3カ月間の規則的な配合物適用が有益である可能性がある。望むならば、より短期間または長期間の治療計画を採用できる。

【 0 0 6 0 】

[0066] 限定ではない例示として、D H O D H阻害薬をたとえば硝子体内への注射剤または埋込剤として眼に適用することもできる。局所点眼剤と異なり、注射剤はそれより有意に少ない頻度で適用される。

【 0 0 6 1 】

[0067] 眼の後区の疾患はしばしば難治性であり、有効な薬物療法の開発が切に望まれている。しかし、薬物を眼の後区に送達するのは難しい。薬物が眼の後区に送達されたとしても、それらの組織において薬物濃度を維持するのはきわめて困難である。

【 0 0 6 2 】

10

20

30

40

50

[0068] 眼の後区の疾患に対する薬物を投与するために、静脈内注射、経口投与または硝子体内注入が試みられている。しかし、静脈内注射および経口投与は、標的部位である眼の後区にごく少量の薬物を送達できるにすぎず、時には予想外の強い全身的な薬物作用（副作用）を引き起こす。

【 0 0 6 3 】

[0069] 硝子体内注入の場合、薬物は眼に直接注入されるので、眼の後区に送達される薬物の量は静脈内注射および経口投与の場合より多い。

[0070] 理想的には、硝子体内注入用の配合物は、D H O D H 阻害薬の目的作用部位における持続的療法濃度が確保される放出速度で薬物をより長期間にわたって持続的に放出する。そのような配合物の例は、P L G A ナノスフェアまたは P L G A マイクロスフェアである。そのような配合物において、D H O D H 阻害薬は P L G A ポリマーの小スフェアに包埋され、P L G A が分解する間に眼内に徐々に放出される。乳酸とグリコール酸の比およびポリマーの架橋度に応じて、またスフェアの製造プロセスに応じて、全薬物を 1 週間ないし 1 カ月以内、好ましくは 6 カ月以内、より好ましくは 1 2 カ月以内、またはより長期間以内に放出することができる。硝子体内注入後に療法有効量の D H O D H 阻害薬を配合物から徐々に放出するのは、眼内への 1 回の注入の間隔を減らすのが目的である。同様な結果を埋込剤で得ることができる。

【 0 0 6 4 】

[0071] 本発明の有効成分（たとえば、D H O D H 阻害化合物）を医薬的に許容できる賦形剤、および場合により持続放出マトリックス、たとえば生分解性ポリマーと混和して、医薬組成物を調製することができる。

【 0 0 6 5 】

[0072] 全身循環への投与の潜在的な負の副作用を避けるために、本発明の有効成分を処置すべき対象の眼に局所投与することができる。

[0073] したがって、本発明の医薬組成物は、局所眼経路での投与のために、たとえば硝子体内、局所、眼周囲への注入剤（結膜下、眼球周囲、眼球側部、眼球後部、テノン嚢下、脈絡膜上）、眼内もしくは眼周囲への埋込剤（強膜内、強膜周囲、強膜上）、硝子体内埋込剤、または脈絡膜上の埋込剤もしくは粒子もしくはポリマー組成物、あるいはいずれかの放出系、たとえば乳剤、固形の非 - 生分解性もしくは分解性の埋込剤もしくは錠剤、ミニポンプまたはいずれかの局所配合物として配合される。

【 0 0 6 6 】

[0074] 好ましくは、医薬組成物は、眼に注入できる配合物を得るために医薬的に許容できるビヒクルを含有する。これらは特に等張の無菌塩類溶液（リン酸一ナトリウムもしくは二ナトリウム、塩化ナトリウム、カリウム、カルシウムもしくはマグネシウムなど、またはそのような塩類の混合物）、あるいは場合に応じて無菌の水または生理食塩水を添加すると注射液を構成できる乾燥組成物、特に凍結乾燥組成物であってもよい。

【 0 0 6 7 】

[0075] 眼への注入用に適した医薬組成物には、無菌の水性液剤または分散液剤；ゴマ油、ラッカセイ油または水性プロピレングリコールを含む配合物；および無菌注射液または分散液を即時調合するための無菌散剤が含まれる。すべての場合、その剤形は無菌でなければならず、かつ易注入性が存在する程度に流動性でなければならない。それは製造および貯蔵の条件下で安定でなければならず、微生物、たとえば細菌、ウイルスおよび真菌の汚染作用に対して保存処理することができる。

【 0 0 6 8 】

[0076] 本発明の D H O D H 阻害化合物を遊離塩基または薬理学的に許容できる塩類として含む液剤を、界面活性剤、たとえばヒドロキシプロピルセルロースと適切に混合した水中に調製することができる。分散液剤は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびその混合物中、および油中に調製することもできる。これらの製剤は通常の貯蔵および使用の条件下で微生物の増殖を阻止するための保存剤を含有することができる。

【 0 0 6 9 】

【0077】 キャリヤーは、たとえば水、エタノール、ポリオール（たとえば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、その適切な混合物を含む溶媒または分散媒、および植物油であってもよい。適正な流動性は、たとえばレシチンなどのコーティングの使用により、分散液剤の場合は必要な粒度の維持により、および界面活性剤の使用により、維持できる。微生物の作用の阻止は種々の抗細菌剤および抗真菌剤、たとえばパラベン類、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル、塩化ベンザルコニウムなどにより得ることができる。多くの場合、等張化剤、たとえば糖類または塩化ナトリウムを含有させることが好ましいであろう。注入用組成物の持続的吸収は、吸収を遅延させる作用剤、たとえばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを組成物中に用いることによってもたすことができる。

10

【0070】

【0078】 眼科用の無菌注射液は、必要量の本発明の有効成分を必要に応じて前記に挙げた他の種々の成分と共に適宜な溶媒に添加し、続いて無菌濾過することにより調製される。一般に、分散液剤は、基礎的な分散媒および前記に挙げたもののうち必要な他の成分を含有する無菌ビヒクルに、滅菌した種々の有効成分を添加することにより調製される。無菌注射液を調製するための無菌散剤の場合、好ましい調製法は真空乾燥法および凍結乾燥法であり、それにより、有効成分プラスいずれか希望する追加成分の粉末が予め滅菌処理したその溶液から得られる。

【0071】

【0079】 配合されると、その剤形と適合する様式で、かつそれが療法有効である量で、液剤を投与する。配合物は前記の注射液タイプなど多様な剤形で容易に投与されるが、薬物放出カプセル剤なども使用できる。

20

【0072】

【0080】 有効成分を下記によって眼に直接送達することもできる；眼組織注入、たとえば、眼周囲、結膜、テノン嚢下、眼房内、硝子体内、眼内、網膜下、結膜下、眼球後部、脈絡膜上または涙小管内(intracanalicular)注入により；カテーテルまたは他の配置デバイスをを用いて、多孔質、非孔質またはゼラチン質の材料を含む網膜ペレット、眼内インサート、サボジトリーまたは埋込剤などを眼に直接適用することにより；局所点眼剤または眼軟膏により；あるいは結膜嚢(cul-de-sac)内の、または強膜に隣接して（経強膜）、もしくは強膜に（強膜内）、もしくは脈絡膜上もしくは眼内に埋め込まれた徐放デバイスにより。眼房内注入は、薬剤を線維柱帯網(trabecular meshwork)に到達させるために、角膜を通して前眼房内へ行なうことができる。涙小管内注入は、シュレム管(Schlemm's canal)を排液する静脈コレクタチャネル(venous collector channel)内へ、またはシュレム管内へ行なうことができる。

30

【0073】

【0081】 眼への送達のために、有効成分を眼科的に許容できる保存剤、補助溶媒、界面活性剤、増粘剤、透過促進剤、緩衝剤、塩化ナトリウムまたは水と混和して水性の無菌眼科用懸濁液剤または液剤を形成することができる。液剤配合物は、有効成分を生理的に許容できる等張水性緩衝液に溶解することにより調製できる。さらに、液剤は、有効成分の溶解を補助するために、許容できる界面活性剤を含有することができる。粘度付与剤(viscosity building agent)、たとえばヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒアルロン酸などを本発明の組成物に添加して、化合物の保持性を改善することができる。

40

【0074】

【0082】 無菌眼軟膏配合物を調製するためには、有効成分を適宜なビヒクル、たとえば鉱油、液体ラノリンまたは白色ワセリン中で保存剤と混和する。無菌眼科用ゲル配合物は、当技術分野で既知の方法に従って、たとえばCARBOPOL（登録商標）- 940（BF Goodrich, ノースカロライナ州シャーロット）などの組み合わせから調製した親水性基剤に有効成分を懸濁することにより調製できる。たとえば、VISCOTAT（

50

登録商標) (Alcon Laboratories, Inc., テキサス州フォートワース) を眼内注入用に使用できる。本発明の他の組成物は、眼への有効成分の透過が少ない場合には、透過促進剤、たとえば cremophor および TWEEN (登録商標) 80 (ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート, Sigma Aldrich, ミズーリ州セントルイス) を含有することができる。

【0075】

[0083] 特定の態様において、本発明の医薬組成物は点眼用配合物である。点眼剤は一般に用いられるいずれかの配合で、たとえば水性点眼剤、たとえば水性点眼液剤、水性点眼懸濁液剤、粘稠な点眼液剤、可溶化した点眼液剤などの形態で、または非水性点眼剤、たとえば非水性点眼液剤、非水性点眼懸濁液剤などの形態で提供される。本発明の組成物を水性点眼剤として調製する場合、それは好ましくは水性点眼剤に通常用いられる添加剤を含有する。そのような添加剤の例には、保存剤、等張化剤、緩衝剤、安定剤、pH調整剤などが含まれる。

10

【0076】

[0084] 他の特定の態様において、本発明の有効成分は生分解性の眼内埋込剤により送達される。

[0085] 埋込剤は、有効成分を生分解性ポリマー全体に均一に分布または分散させる方法で形成できる。さらに、埋込剤は有効成分を眼の眼領域内へ多様な期間にわたって放出するように形成できる。よって、本発明に従って製造した埋込剤から有効成分をたとえば30~200日の期間放出させることができる。

20

【0077】

[0086] 有効成分は、埋込剤の約10重量%から約90重量%までを構成することができる。1変形において、薬剤は埋込剤の約40重量%から約80重量%までである。好ましい変形において、薬剤は埋込剤の約60重量%を構成する。

【0078】

[0087] 特定の態様において、有効成分を埋込剤の生分解性ポリマーに均一に分散させることができる。埋込剤は、たとえば連続または二重押出法により製造できる。使用する生分解性ポリマーの選択は希望する放出速度、対象の耐容性、処置すべき疾患の性質などに依りて異なる可能性がある。考慮されるポリマー特性には、埋込み部位における生体適合性および生分解性、目的とする有効成分との適合性、および加工温度が含まれるが、これらに限定されない。生分解性ポリマーマトリックスは、通常は埋込剤の少なくとも約10、少なくとも約20、少なくとも約30、少なくとも約40、少なくとも約50、少なくとも約60、少なくとも約70、少なくとも約80、または少なくとも約90重量%を構成する。1変形において、生分解性ポリマーマトリックスは埋込剤の約40重量%~50重量%を構成する。

30

【0079】

[0088] 使用できる生分解性ポリマーには、有機エステルまたはエーテルなどのモノマーから製造され、分解すると生理的に許容できる分解生成物になるポリマーが含まれるが、これらに限定されない。酸無水物、アミド、オルトエステルなどを、それ自体または他のモノマーとの組合わせで使用することもできる。ポリマーは一般に縮合ポリマーである。ポリマーは架橋したもののまたは架橋していないものであってもよい。架橋している場合、それらは通常は軽度以上には架橋しておらず、5%未満架橋しており、通常は1%未満架橋している。特に着目されるものは、ヒドロキシ脂肪酸カルボン酸のポリマー(ホモポリマーまたはコポリマー)、および多糖類である。着目されるポリエステルには、D-乳酸、L-乳酸、ラセミ乳酸、グリコール酸、カプロラクトン、およびその組合わせのホモポリマーまたはコポリマーが含まれる。グリコール酸と乳酸のコポリマーは特に着目され、その場合、生分解の速度はグリコール酸と乳酸の比により制御される。ポリ(乳酸-co-グリコール酸)(PLGA)コポリマー中の各モノマーのパーセントは、0~100%、約15~85%、約25~75%、または約35~65%であってもよい。特定の變形において、25/75 PLGAおよび/または50/50 PLGAコポリマーを用

40

50

いる。他の変形において、P L G A コポリマーをポリラクチドポリマーまたはポリウレタンと組み合わせて用いる。

【 0 0 8 0 】

[0089] 多様な目的で配合物中に他の作用剤を使用できる。たとえば、緩衝剤および保存剤を使用できる。使用できる保存剤には、亜硫酸水素ナトリウム、硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、メチルパラベン、ポリビニルアルコールおよびフェニルエチルアルコールが含まれるが、これらに限定されない。使用できる緩衝剤の例には、希望する投与経路についてF D Aにより承認された炭酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどが含まれるが、これらに限定されない。電解質、たとえば塩化ナトリウムおよび塩化カリウムも配合物に含有させることができる。

10

【 0 0 8 1 】

[0090] 本発明による配合物は、さらに消炎剤または抗生物質、たとえばアジスロマイシン、具体的にはさらに抗炎症性を備えた薬剤、具体的にはヒスタミンアンタゴニストまたは非ステロイド系抗炎症薬を含むことができる。

【 0 0 8 2 】

[0091] 本発明の配合物は、連続的または持続的な投与を提供するデポー配合物として配合することもできる。

[0092] 本発明のさらなる態様によれば、配合物は対象における眼の感染症の再発を予防するのに使用できる。

20

【 0 0 8 3 】

[0093] 本発明のさらなる態様によれば、配合物は対象における眼の炎症の再発を予防するのに使用できる。

[0094] 好ましくは、本発明の配合物は広い温度範囲で安定である。

【 0 0 8 4 】

[0095] 本発明はまた、配合物の量を示した伝統的な密封容器、たとえばアンプルまたはサッシェ内に配合物をパッケージすることを提供する。

[0096] 1 態様において、配合物は液剤として供給され、他の態様においては乾燥滅菌した凍結乾燥粉末もしくは無水濃縮液として、または薬物含有P L G A コポリマーの乾燥無菌ナノスフェアもしくはマイクロスフェアとして密封容器に入れて供給され、たとえば対象に投与するのに適した濃度に水または塩類溶液で再構成することができる。

30

【 0 0 8 5 】

[0097] 別態様において、組成物は液状で、組成物の量および濃度を示した密封容器に入れて供給される。

[0098] 本発明はさらに、下記の項目を含む。

【 0 0 8 6 】

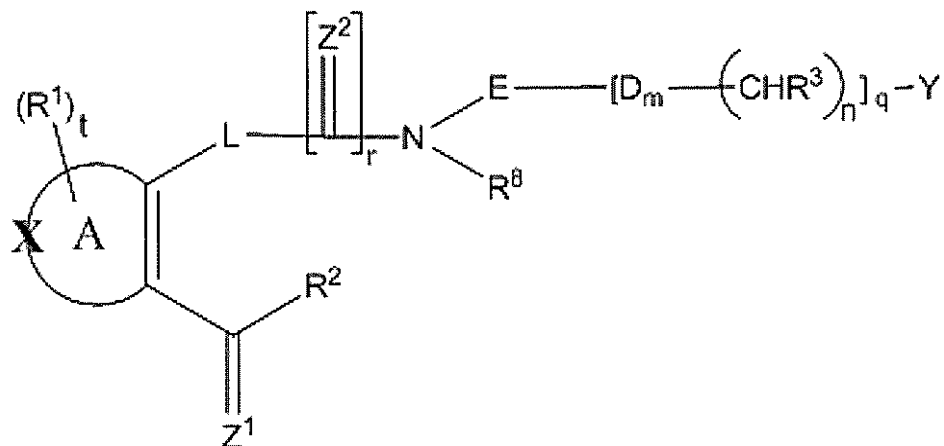
[0099] 1 . 眼疾患を処置する方法において局所薬物送達に使用するためのD H O D H 阻害化合物。

[00100] 2 . 化合物が、レフルノミド、テリフルノミド、ピドフルジムス、プレキナル、A S L A N O 0 3 または一般式 I の化合物

40

【 0 0 8 7 】

【化 5】



10

【 0 0 8 8 】

[式中：

A は、芳香族または非芳香族の 5 員または 6 員炭化水素環であり、その際、1 以上の炭素原子は基 X により置き換えられていてもよく、X は独立して S、O、N、NR⁴、SO₂ および SO からなる群から選択され；

20

L は、単結合または NH であり；

D は、O、S、SO₂、NR⁴、または CH₂ であり；

Z¹ は、O、S、または NR⁵ であり；

Z² は、O、S、または NR⁵ であり；

R¹ は、独立して H、ハロゲン、ハロアルカニル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロアルカニルオキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、-CO₂R^{''}、-SO₃H、-OH、-CONR^{*}R^{''}、-CR^{''}O、-SO₂-NR^{*}R^{''}、-NO₂、-SO₂-R^{''}、-SO-R^{*}、-CN、アルカニルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルカニルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、アリール、-NR^{''}-CO₂-R[']、-NR^{''}-CO-R^{*}、-NR^{''}-SO₂-R[']、-O-CO-R^{*}、-O-CO₂-R^{*}、-O-CO-NR^{*}R^{''}、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルカニルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、ヒドロキシアルカニルアミノ、ヒドロキシアルケニルアミノ、ヒドロキシアルキニルアミノ、-SH、ヘテロアリール、アルカニル、アルケニルまたはアルキニルを表わし；

30

R^{*} は、独立して H、アルカニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノアルカニル、アミノアルケニル、アミノアルキニル、アルカニルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、-OH、-SH、アルカニルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、ヒドロキシアルカニル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、ハロアルカニル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロアルカニルオキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、アリールまたはヘテロアリールを表わし；

40

R['] は、独立して H、-CO₂R^{''}、-CONR^{''}R^{''}、-CR^{''}O、-SO₂NR^{''}、-NR^{''}-CO-ハロアルカニル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、NO₂、NR^{''}-SO₂-ハロアルカニル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、-NR^{''}-SO₂-アルカニル、-NR^{''}-SO₂-アルケニル、-NR^{''}-SO₂-アルキニル、-SO₂-アルカニル、-SO₂-アルケニル、-SO₂-アルキニル、NR^{''}-CO-アルカニル、NR^{''}-CO-アルケニル、NR^{''}-CO-アルキニル、-CN、アルカニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノアルカニル、アミノアルケニル、アミノアルキニル、アルカニルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、アルカニルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、

50

OH、-SH、アルカニルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、ヒドロキシアルカニル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、ヒドロキシアルカニルアミノ、ヒドロキシアルケニルアミノ、ヒドロキシアルキニルアミノ、ハロゲン、ハロアルカニル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロアルカニルオキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールを表わし；

R¹ は、独立して水素、ハロアルカニル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヒドロキシアルカニル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、アルカニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アミノアルカニル、アミノアルケニルまたはアミノアルキニルを表わし；

R² は、独立してHまたはアルカニルを表わし；

R³ は、HまたはOR⁶、NHR⁷、NR⁷OR⁷であり；

あるいはR² は、R⁸ に結合している窒素原子と一緒に5～7員、好ましくは5または6員複素環式環を形成し、その際、R² は-[CH₂]₅であり、R⁸ は存在せず；

R³ は、H、アルカニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルカニルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、-O-アリール；-O-シクロアルキル、-O-ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、アミノアルカニル、アミノアルケニル、アミノアルキニル、アルカニルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、ヒドロキシアルカニル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、ハロアルカニルオキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、ヘテロアリール、アルカニルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、-S-アリール；-S-シクロアルキル、-S-ヘテロシクロアルキル、アラルキル、ハロアルカニル、ハロアルケニルまたはハロアルキニルであり；

R⁴ は、H、アルカニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R⁵ は、H、OH、アルカニルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、O-アリール、アルカニル、アルケニル、アルキニルまたはアリールであり；

R⁶ は、H、アルカニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルカニルオキシアルカニル、アルカニルオキシアルケニル、アルカニルオキシアルキニル、アルケニルオキシアルカニル、アルケニルオキシアルケニル、アルケニルオキシアルキニル、アルキニルオキシアルカニル、アルキニルオキシアルケニル、アルキニルオキシアルキニル、アシルアルカニル、(アシルオキシ)アルカニル、(アシルオキシ)アルケニル、(アシルオキシ)アルキニル、アシル、非対称(アシルオキシ)アルカニルジエステル、非対称(アシルオキシ)アルケニルジエステル、非対称(アシルオキシ)アルキニルジエステル、またはジアルカニルホスフェート、ジアルケニルホスフェートもしくはジアルキニルホスフェートであり；

R⁷ は、H、OH、アルカニル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルカニルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、-O-アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-O-シクロアルキル、または-O-ヘテロシクロアルキルであり；

R⁸ は、H、アルカニル、アルケニルまたはアルキニルであり；

E は、アルカニル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルもしくはシクロアルキル基、または縮合二環式もしくは三環式環系であり、その際、1つのフェニル環が1もしくは2つの単環式シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環または1つの二環式シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環に縮合し、あるいは2つのフェニル環が単環式シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環に縮合し、その際、単環式および二環式シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル環は本明細書において定義するものであり、前記のすべての基は1個以上の置換基R'により置換されていてもよく；

Y は、H、ハロゲン、ハロアルカニル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロアルカニルオキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、アルカニル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルもしくはシクロアルキル

10

20

30

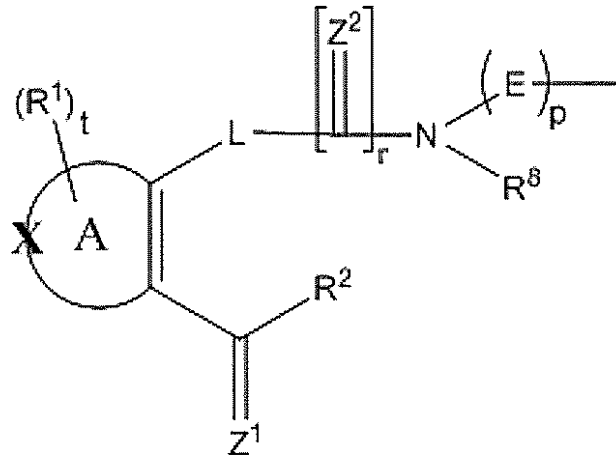
40

50

基、または縮合二環式もしくは三環式環系であり、その際、1つのフェニル環が1もしくは2つの単環式シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環または1つの二環式シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環に縮合し、あるいは2つのフェニル環が単環式シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環に縮合し、その際、前記のすべての基は1個以上の置換基 R' により置換されていてもよく、あるいは Y は

【0089】

【化6】



10

20

【0090】

であり、式中の R^1 、 X 、 A 、 Z^1 、 Z^2 、 R^8 、 R^2 、 E および p は本明細書において定義するものであり；

m は、0 または 1 であり；

n は、0 または 1 であり；

p は、0 または 1 であり；

q は、0 または 1 であり；

r は、0 または 1 であり；

s は、0 ～ 2 であり；

t は、0 ～ 3 である]

30

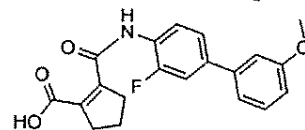
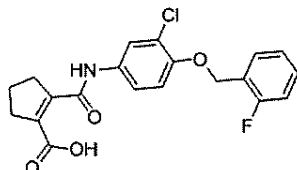
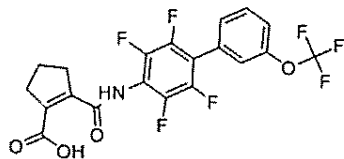
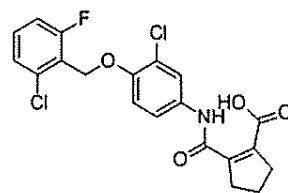
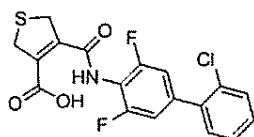
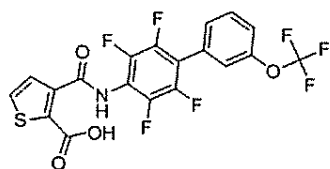
からなる群から選択される、項目 1 に記載に従って使用するための化合物。

【0091】

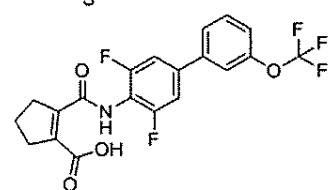
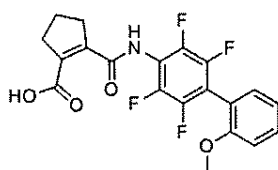
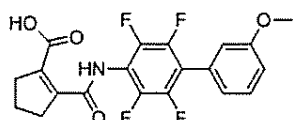
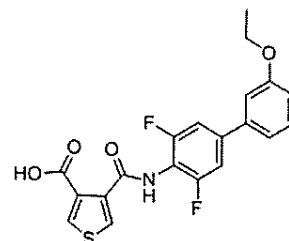
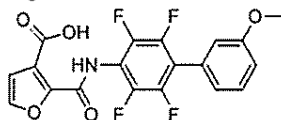
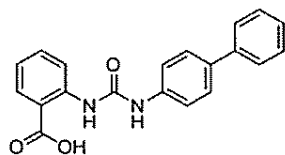
[00101] 3. 化合物が下記のリスト：

【0092】

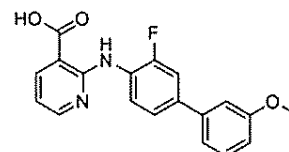
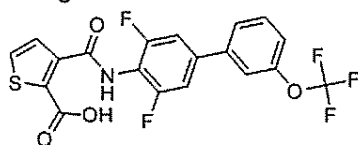
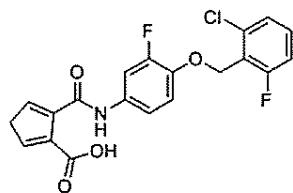
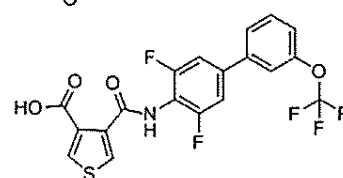
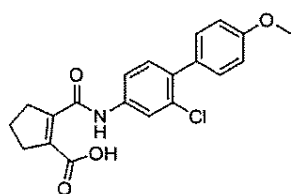
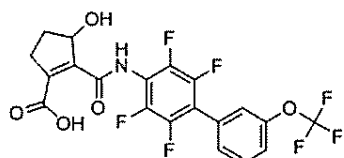
【化 7 - 1】



10



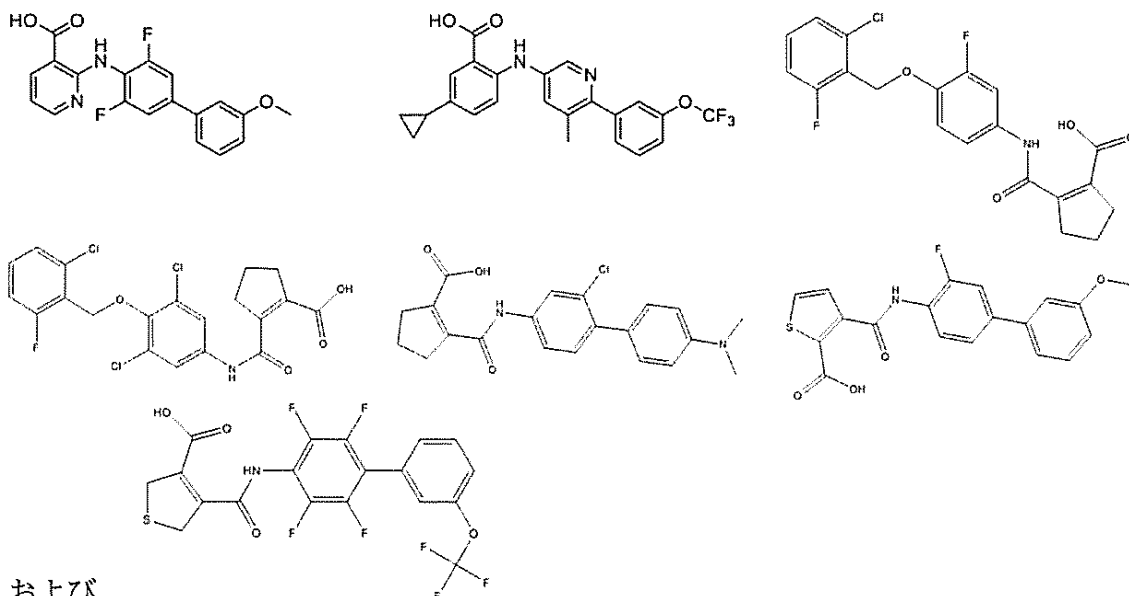
20



30

【 0 0 9 3 】

【化 7 - 2】



10

および

【 0 0 9 4 】

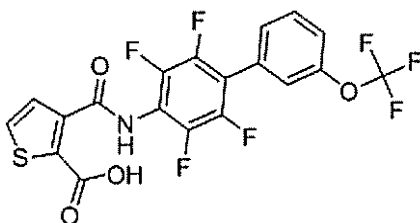
から選択される、項目 2 に記載に従って使用するための化合物。

20

[00102] 4 . 化合物が

【 0 0 9 5 】

【化 8】



30

【 0 0 9 6 】

である、項目 3 に記載に従って使用するための化合物。

[00103] 5 . 眼疾患が、ぶどう膜炎、視神経炎、眼球後部神経炎；コンタクトレンズの使用に起因もしくは関連する眼の炎症もしくは不快感もしくは外傷；屈折矯正手術に起因もしくは関連する眼の炎症、不快感もしくは外傷；眼瞼炎、視神経の疾患もしくは障害、または結膜炎状態である、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項の記載に従って使用するための化合物。

【 0 0 9 7 】

[00104] 6 . 対象が、ぶどう膜炎、ドライアイ、加齢黄斑変性症（AMD）、結膜炎（ピンクアイ）、角膜炎、角結膜炎、春季角結膜炎（VKC）、またはアトピー性角結膜炎（AKC）に罹患している、項目 5 の記載に従って使用するための化合物。

40

【 0 0 9 8 】

[00105] 7 . 眼疾患が、ぶどう膜炎、ドライアイ、加齢黄斑変性症（AMD）、または結膜炎である、項目 6 の記載に従って使用するための化合物。

[00106] 8 . 対象が加齢黄斑変性症（AMD）に罹患している、項目 7 の記載に従って使用するための化合物。

【 0 0 9 9 】

[00107] 9 . 眼疾患がアデノウイルスにより引き起こされる、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項の記載に従って使用するための化合物。

50

[00108] 10. D H O D H 阻害化合物が対象に療法有効量で投与される、項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項の記載に従って使用するための化合物。

【0100】

[00109] 11. 化合物が対象に少なくとも 1 日 1 回投与される、項目 1 ~ 10 のいずれか 1 項の記載に従って使用するための化合物。

[00110] 12. 化合物が徐放性配合物として少なくとも月 1 回、または少なくとも 2 か月毎、または少なくとも 3 か月毎、好ましくは少なくとも 6 か月毎に投与される、項目 1 ~ 10 のいずれか 1 項の記載に従って使用するための化合物。

【0101】

[00111] 13. 化合物を月 1 回の注射を超えない頻度の注射で硝子体に注入することにより眼疾患を処置するための方法における、項目 1 ~ 10 のいずれか 1 項の記載に従って使用するための化合物。

10

【0102】

[00112] 14. 療法有効量の項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載する少なくとも 1 種類の D H O D H 阻害薬を含む、眼疾患の処置に使用するための医薬組成物。

[00113] 15. 項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載する化合物を、そのための医薬的に許容できる賦形剤と一緒に含む、項目 14 に記載の医薬組成物。

【0103】

[00114] 16. 賦形剤が、親水性ポリマー系賦形剤、張度調整剤(tonicity agent)、緩衝剤、トレハロース、マンノース、D - ガラクトースおよびラクトースのような糖類、保存剤、補助溶媒または抗酸化剤からなる群から選択される、項目 15 に記載の医薬組成物。

20

【0104】

[00115] 17. 硝子体内、局所、眼周囲への注入剤(結膜下、眼球周囲、眼球側部、眼球後部、テノン嚢下、脈絡膜上)、眼内もしくは眼周囲への埋込剤(強膜内、強膜周囲、強膜上)、硝子体内埋込剤もしくは脈絡膜上埋込剤もしくは粒子もしくはポリマー組成物のような局所眼経路での投与のために、または乳剤、固形の非 - 生分解性もしくは分解性の埋込剤もしくは錠剤、ミニポンプもしくはいずれかの局所配合物のようないずれかの放出システムのために配合された、項目 14 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

30

【0105】

[00116] 18. 無菌の点眼用配合物、懸濁液剤、乳剤、マイクロスフェア配合物、または硝子体内注入用の無菌液剤である、項目 14 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【0106】

[00117] 19. 項目 14 ~ 18 のいずれか 1 項に記載する医薬組成物の眼科用配合物。

[00118] 20. 無菌の点眼用配合物または無菌の硝子体内注入用液剤としての、項目 19 に記載の配合物。

【0107】

40

[00119] 21. 投与の頻度が、1 日 1 回、または 1 日約 1 回から約 8 回までの範囲、週 1 回、月 1 回、2 か月毎、または 3 か月毎、または 6 か月毎である、項目 19 または 20 に記載の配合物。

【0108】

[00120] 22. 療法有効量の化合物が眼の後区に達する、項目 19 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の配合物。

[00121] 本明細書に記載する例は本発明の説明のためのものであり、それに限定するためのものではない。本発明の種々の態様を本発明に従って記載した。本発明の精神および範囲から逸脱することなく、本明細書に記載および説明する技術に対する多数の改変および変更を行なうことができる。したがって、例は説明のためのものにすぎず、本発明の

50

範囲に対する限定ではないことを理解すべきである。

【実施例】

【0109】

以下の実施例は本発明の理解を補助するために示されるが、本発明の範囲を限定するためのものではなく、決してそのように解釈すべきではない。実施例は一般法、たとえばクローニング、トランスフェクション、およびタンパク質を微生物宿主細胞において過剰発現させるための方法の基礎的観点の詳細な記載を含まない。そのような方法は当業者に周知である。

【0110】

実施例 1 : P P - 0 0 1 の硝子体内注入の局所耐容性

10

[00122] ぶどう膜炎のための薬物の眼内 (= 局所) 適用は、しばしば重篤な副作用が負荷される全身処置を避けるために望ましい処置方法である。

【0111】

[00123] この目的で、リン酸緩衝化生理食塩水 (P B S) に溶解した 3 つの異なる用量の P P - 0 0 1 および P B S のみを含むビヒクル対照をラットの眼の後眼房 (= 硝子体) に注入した。眼 (前眼房) を検眼鏡で 1 日 1 回検査し、8 日後に実験を終了し、眼を組織検査のために処理した (凍結切片)。

【0112】

[00124] 8 匹のルイス (Lewis) ラット (7 ~ 8 週齢) を 0 . 5 m g / k g の皮下メドミジン (medetomidine) により麻酔した。0 . 4 % オキシブプロカイン (oxybuprocaine) 点眼剤による追加局所麻酔を適用した。眼内注入後、2 . 5 m g / k g のアチパメゾール (atipamezol) の皮下注射で鎮静に拮抗した。

20

【0113】

[00125] 手術用顕微鏡下で管理しながら、1 0 μ l の溶液を両眼の硝子体に 3 0 G 針で注入した。垂直注入は角膜貫通性であって、水晶体または網膜のいずれにも触れるべきでない。注入後、感染を避けるために抗生物質軟膏を眼に適用した。

【0114】

[00126] P P - 0 0 1 を P B S に溶解し、3 種類の異なる濃度で硝子体内に適用した。

。

グループ表示 :

30

[00127] グループ 1 , ラット 1 - 1 および 1 - 2 : 1 0 μ l の P B S (ビヒクル対照)

[00128] グループ 2 , ラット 2 - 1 および 2 - 2 : 1 0 μ l の P P - 0 0 1 : 1 . 5 μ g / m l

[00129] グループ 3 , ラット 3 - 1 および 3 - 2 : 1 0 μ l の P P - 0 0 1 : 1 5 μ g / m l

[00130] グループ 4 , ラット 4 - 1 および 4 - 2 : 1 0 μ l の P P - 0 0 1 : 1 5 0 μ g / m l

[00131] 臨床顕性異常はすべて組織検査により確認でき、物質 (P B S のみ、または P P - 0 0 1) または用量に関係なく、眼内注入によるものであった。角膜および網膜における組織所見は局所的なもののみであり、注入部位に特定できた。ビヒクル注入グループと種々の用量の P P - 0 0 1 を投与したグループとの間に差がなく、かつ高用量 P P - 0 0 1 の 4 つの眼のうち 2 つが完全に正常であったので、本発明者らは P P - 0 0 1 の眼内適用は眼内組織に対する毒性をもたないと推測する。本発明者らの 8 日間の観察の一次結果から、眼内 P P - 0 0 1 は安全であると結論する。

40

【0115】

実施例 2 : 実験的自己免疫性ぶどう膜炎における P P - 0 0 1 の硝子体内注入による再発予防

[00132] ルイスラットにおける実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (Experimental autoimmune uveitis) (E A U) は、ヒトの内因性ぶどう膜炎のモデルである。この疾患はヘルパー

50

T1 (Th1) および Th17 サブタイプの CD4+ T リンパ球により仲介される。ルイスラットにおいて、網膜抗原、たとえば光受容体間レチノイド結合タンパク質 (IRBP) およびアジュバントで動物を免疫化することによりこの疾患を誘導した。IRBP はヒトにおいても自己抗原であると考えられている。

【0116】

[00133] ペプチド R14、すなわち IRBP 由来の 23mer は、ルイスラットにとって最も病原性の強いエピトープである。完全フロイントアジュバント (CFA) 中に乳化したこれらのペプチドによる免疫化は、前眼房の重度の炎症および網膜構造の破壊をもたらす。

【0117】

[00134] R14 は、早期発症 (約 7 日目)、EAU のピーク 10 ~ 14 日目、および寛解 17 / 18 日目付近を伴う再発 - 寛解性の疾患を引き起こす。

[00135] 20 匹のラットを、完全フロイントアジュバント中に乳化した 15 µg の IRBP - ペプチド R14 で免疫化した。一次疾患の後、18 日目に PP - 001 (6 µl = 3 µg の PP - 001) を 10 匹の動物の両眼の硝子体内に注入した。注入の際に眼を貫通したので、このグループの 1 つの眼を除外した。

【0118】

[00136] 対照グループとして 10 匹の動物の両眼に 6 µl の PBS を硝子体内投与した。前眼房における臨床グレードの炎症を 1 日 1 回判定した。

[00137] PP - 001 は再発回数を > 50% 低減した。

【0119】

[00138] 処置グループではプラセボグループと比較して DHODH 阻害薬の投与後に再発回数が阻害されただけでなく、さらに 1 回目の再発の出現までの時間も遅延した。図 1 は、プラセボまたは PP - 001 による単回の硝子体内処置後の再発のパーセントを示す。

【0120】

実施例 3 : 脈絡膜血管新生の阻害

[00139] 脈絡膜血管新生は後部ぶどう膜炎の既知の特徴であり、網膜破壊および視力喪失の主因である。PP - 001 が血管新生に及ぼす効果をモニターするために、ルイスラットの EAU モデルを用いた。

【0121】

[00140] ルイスラットにおいて、動物を網膜抗原 PDSA g、すなわち S - Ag 由来の 14mer で免疫化することにより疾患を誘導した。完全フロイントアジュバント (CFA) に乳化したそのペプチドで免疫化すると、前眼房の重篤な炎症ならびに網膜構造の破壊および脈絡膜血管新生が生じる。

【0122】

[00141] PDSA g による誘導は、免疫化後 8 ~ 12 日目に観察される炎症の第 1 臨床徴候を伴ない、14 ~ 18 日目に疾患のピークに達する、単相性症状の疾患 (monophasic disease) を引き起こす。前眼房の炎症は免疫化後 21 ~ 22 日目までに鎮静する。前眼房の炎症が鎮静した後の疾患後期に、長期作用、たとえば脈絡膜血管新生がみられる。18 匹のルイスラットを PDSA g で免疫化した。疾患の初期 (免疫化後 9 日目) に開始して、6 匹の動物を PP - 001 で処置し、6 匹の動物をビヒクル対照で処置した。15 日目 (疾患のピーク) に開始して、さらに 6 匹の動物を PP - 001 で処置した。25 日後に実験を停止し、各処置グループにつき 12 の眼を脈絡膜血管新生の存在について組織分析した。

【0123】

[00142] PP - 001 は、ぶどう膜炎の初期 (9 日目) に開始した場合、脈絡膜血管新生の数を 3 倍低減した ($p < 0.005$)。処置を 15 日目に開始した場合、PP - 001 は脈絡膜血管新生の数を 6 から 3 に低減した ($p < 0.05$)。

【0124】

実施例 4： ぶどう膜炎の EAU ラットモデルにおいて P P - 0 0 1 が血管内皮増殖因子の細胞タンパク質発現に及ぼす効果の分析

[00143] ラットを前記に従って $25 \mu\text{g}$ の各ペプチドで免疫化した。

【0125】

[00144] 10 ~ 12 日後、膝窩、鼠径部および大動脈周囲のリンパ節 (L N) を採集し、単細胞懸濁液を各抗原ペプチドで刺激した；最終濃度 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ RPMI 1640 にペニシリン/ストレプトマイシン、L - グルタミン、必須および非必須アミノ酸 (4 種類すべて P A A から, C o l e b e e, ドイツ)、 $12.5 \mu\text{M}$ の M e O H および 1 % の正常ラット血清を補充したもの。3 日後、10 % の脾臓コンディショニング培地 (コンカナバリン A 刺激したラット脾細胞) および 5 % のウシ胎仔血清 (F C S) を補充した培地中で細胞を 4 日間増殖させた。

10

【0126】

[00145] 再刺激のために、 $0.5 \sim 2 \times 10^6$ 個の T 細胞 / ml を、抗原提示細胞 (antigen-presenting cell) (A P C) としての照射処理 (8 Gy) ラット胸腺細胞 (T 細胞より 3 ~ 10 倍多い)、および $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ の特異的抗原ペプチドと共に、初回刺激について記載した培地中でインキュベートした。培養の 2 日後、前記に従ってコンディショニング培地で細胞を 5 日間増殖させ、続いてもう 1 サイクルの再刺激と増殖を行なった。

【0127】

[00146] P P - 0 0 1 が in vitro でサイトカイン、たとえば V E G F のタンパク質発現に及ぼす効果を判定するために、抗原による初回、第 2 および第 3 刺激 (初回刺激： 2×10^6 個の L N 細胞，抗原提示細胞 (A P C) の添加は必要ない；第 2 / 第 3 刺激： ml 当たり 0.5×10^6 個の T 細胞および 2.5×10^6 個の照射処理脾細胞；各抗原ペプチド $20 \mu\text{g}/\text{ml}$) に際して、被検物質を培養物に添加した。D M S O に溶解した P P - 0 0 1 を最終濃度 $3 \mu\text{M}$ 、 $10 \mu\text{M}$ および $30 \mu\text{M}$ になるように $100 \mu\text{l}$ (最終体積) の三重マイクロウェル培養物に添加した。24 時間後、上清を採集し、L u m i n e x プラットホームを用いて市販のラット多重サイトカインアッセイを行なった。

20

【0128】

[00147] すべての濃度の P P - 0 0 1 が V E G F のタンパク質発現を低減した。

実施例 5： ニュージーランド・ホワイト (New Zealand White) ウサギの実験的アデノウイルス性眼感染症における P P - 0 0 1 点眼剤の in vitro 有効性

30

[00148] 25 匹のニュージーランド・ホワイトウサギの両眼に、ケタミン (ketamine) およびキシラジン (xylazine) による全身麻酔、プロパラカイン (proparacaine) による局所麻酔、ならびに角膜乱切 (corneal scarification) (# 25 針による 12 回のクロスハッチ軽擦) の後、 $50 \mu\text{l}$ の 3.0×10^7 P F U / ml (1.5×10^6 P F U / 眼) の A d 5 M c E w e n (保存 1 / 17 / 08, 4.08×10^8 P F U / ml) を接種した。ウイルスを眼の表面全体に確実に接触させるために、眼を閉じて 5 秒間、穏やかに擦った

[00149] 接種後少なくとも 3 時間、すべての眼をウイルス培養した。プロパラカインによる局所麻酔の後、1 本の綿棒を各眼の下円蓋 (lower fornix) に入れ、角膜を上円蓋 (upper fornix) 内へ巻き上げて、アデノウイルスを涙液膜ならびに角膜および結膜の表面から回収した。各眼からの綿棒を個別に 1 ml の外殖培地を収容したチューブに入れ、ブラックアッセイまで -70°C に凍結しておいた。

40

【0129】

[00150] 1 日目に、ウサギを下記の表に概説する 5 つの処置グループに分けた。5 つの処置グループは、ビヒクル対照、0.16 % P P - 0 0 1 を 1 日 8 回、6 回、および 4 回で 10 日間、ならびに陽性抗ウイルス薬対照 0.5 % シドホビル (cidofovir) (C D V) からなっていた。

【0130】

【表 1】

表 1

グループ	薬物	処置計画	ウサギの 数	眼の 数	ウサギの番号
PP-001-3	0.16% PP-001	1日8回, 10日間	5	10	1-5
PP-001-2	0.16% PP-001	1日6回, 10日間	5	10	6-10
PP-001-1	0.16% PP-001	1日4回, 10日間	5	10	11-15
ビヒクル	Placebo	1日8回, 10日間	5	10	16-20
CDV	0.5%シドホビル	1日2回, 7日間	5	10	21-25

10

【0131】

[00151] 1日目に処置を開始。点眼剤を少なくとも45分の点眼間隔で投与した。全グループからのすべての眼を、感染後1、3、4、5、7、9、11および14日目に、処置の最終投与の少なくとも1時間後に前記に従ってウイルス培養した。実験経過中の種々の時点で、標準プラークアッセイを用いてAd5力価をA549細胞単層上で決定した。力価決定する眼培養物を融解し、希釈し(1:10)、A549細胞単層上に接種した。ウイルスを3時間吸着させた。吸着した後、1mlの培地プラス0.5%のメチルセルロースを各ウェルに添加し、プラークを37℃、5% CO₂-水蒸気の雰囲気インキュベートした。7日間のインキュベーション後、細胞を0.5%ゲンチアナバイオレットで染色し、解剖顕微鏡(25×)下でプラーク数を係数した。ウイルス力価を次いで計算し、ミリリットル当たりのプラーク形成単位(PFU/ml)として表示した。

20

【0132】

[00152] 点眼液の調製:

[00153] ビヒクル対照点眼剤: pH7に調整したリン酸ナトリウム緩衝液中に、20mg/mlのポリビニルピロリドン、10mg/mlのグリセロール85%、2mg/mlのヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する液剤。

【0133】

[00154] PP-001点眼剤: pH7に調整したリン酸ナトリウム緩衝液中に、1.6mg/mlのPP-001、20mg/mlのポリビニルピロリドン、10mg/mlのグリセロール85%、2mg/mlのヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する液剤。

30

【0134】

[00155] 陽性対照シドホビル点眼剤: 450μl(33.75mg)の75mg/mlシドホビル注射剤(MyLAN Institutional LLC, イリノイ州ロックフォード, ロット#130628, 有効期限05/2015)を、6.3mlの0.9%注射用塩化ナトリウムUSP(Baxter Healthcare Corp., イリノイ州ディーアフィールド)に添加して、6.75mlの0.5%シドホビルを得た。

【0135】

[00156] この試験で、Ad5/NZW(ニュージーランド・ホワイト)ウサギ眼モデルにおいて0.16% PP-001が安全かつ有効な局所抗ウイルス薬であることが明らかであると立証された。

40

【0136】

[00157] 1日8回および6回、10日間点眼した0.16% PP-001の抗ウイルス効果は、1日2回、7日間点眼した陽性抗ウイルス対照0.5%シドホビルと類似していた(参照:図5)。

【0137】

[00158] 0.16% PP-001で用量応答がある。1日8回および6回、10日間点眼した0.16% PP-001は、1日4回、10日間点眼した0.16% PP

50

- 001より有効であった。

【0138】

実施例6： ドライアイの制御環境室ネズミモデルにおけるPP-001局所投与の評価

[00159] この試験の目的は、ドライアイ症候群のネズミモデルにおけるPP-001の耐容性および療法効力を評価することであった。

【0139】

[00160] 40匹の有色C57BL/6Nマウスにおいて、それらを制御環境（相対湿度<25%，空気流15L/分，温度20～22）および全身スコポリミン投与（0.5mg/72h）に10日間曝露することによりドライアイ症候群を誘導した。

10

【0140】

[00161] マウスを10匹の4グループにランダム化し、PP-001、Restasis（登録商標）、プラセボで処置し、第4グループは処置しなかった。

[00162] 4グループそれぞれにおいて、3、7および10日目にフェノールレッド系およびフルオレセイン染色を用いて涙液産生および角膜欠損を評価した。

【0141】

[00163] 点眼液の調製：

[00164] プラセボ点眼剤：pH7に調整したリン酸ナトリウム緩衝液中に、20mg/mlのポリビニルピロリドン、10mg/mlのグリセロール85%、2mg/mlのヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する液剤。

20

【0142】

[00165] PP-001点眼剤：pH7に調整したリン酸ナトリウム緩衝液中に、1.6mg/mlのPP-001、20mg/mlのポリビニルピロリドン、10mg/mlのグリセロール85%、2mg/mlのヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する液剤。

【0143】

[00166] 陽性対照：Restasis（登録商標）（サイクロスポリン眼科用乳剤，Allerganから）。

[00167] すべての処置が良好に耐容され、体重の変化はみられなかった。

【0144】

30

[00168] すべての動物グループにおいて、3、7および10日目の角膜染色スコアおよび涙液産生がベースライン値と比較して有意に変化していた；すなわち、角膜染色スコアの増大および涙液産生の低減、ただしプラセボグループについての7日目の涙液産生を除く。

【0145】

[00169] Restasis（登録商標）0.05%の多数回点眼は、誘導した非処置グループと比較して7および10日目の角膜染色を有意に低減した。

[00170] PP-001の多数回点眼は、誘導した非処置グループと比較して10日目の角膜染色を有意に低減した。

【0146】

40

[00171] PP-001およびRestasis（登録商標）0.05%は、プラセボ処置と比較すると10日目の角膜染色を低減した。

[00172] これらの実験条件下で、PP-001 1.6mg/mLの多数回局所投与は良好に耐容され、Restasis（登録商標）に匹敵する角膜表面損傷低減を示した（参照：図6）。

【0147】

実施例7： ダッチベルティッド(Dutch Belted)ウサギにおけるPP-001液剤の硝子体内注射の薬物動態および耐容性

[00173] 36匹の雄ダッチベルティッドウサギを4グループに分けた：それぞれ16匹の動物のグループ1および2に1眼当たり0.0625mgおよび0.125mgのP

50

P - 0 0 1 を投与し、4 匹の動物に投与ビヒクル（ショ糖溶液）のみを投与した。指示した時点で動物をと殺し、硝子体液、網膜および脈絡膜を各動物の両眼から採集して秤量した。特定の H P L C / M S / M S 分析法を用いて試料を P P - 0 0 1 濃度について分析し、Phoenix WinNonlin ソフトウェア（v 6 . 3）でノンコンパートメントモデル(non-compartmental model)を用いて少ないサンプリングで P K パラメーターを計算した。

【 0 1 4 8 】

【表 2】

表 2

グループ	投与経路 (OU)	被検品	投与量	投与濃度	投与容量	投与ビヒクル	終了時点
1	IVT	PP-001	0.0625 mg/眼	2.5 mg/mL	1眼当たり 25 μ L	ショ糖溶液 (270 mOsm, pH 7-8)	投与後 1,2,4,8,12,24,48 および 96 時間目
2	IVT	PP-001	0.125 mg/眼	5 mg/mL	1眼当たり 25 μ L	ショ糖溶液 (270 mOsm, pH 7-8)	投与後 1,2,4,8,12,24,48 および 96 時間目

【 0 1 4 9 】

[00174] 注入操作のために、動物を塩酸ケタミン（30 mg / kg）およびキシラジン（5 mg / kg）の筋肉内注射で麻酔した。

[00175] 試験管理者が両眼（OU）に IVT 注入を行なった。A S I SOP に従った局所眼麻酔を用いた。

【 0 1 5 0 】

[00176] 眼および周囲組織を清浄にし、2 % ベタジン (betadine) 眼科用液で消毒し、次いで基礎塩類溶液 (basic salt solution) (B S S) ですすいだ。5 / 8 を超えない長さの 30 ゲージ針を用いて、角膜輪部 (limbus)（角膜が強膜に出会う場所）から 5 ~ 7 mm に注入を行なった。挿入した時点で、P P - 0 0 1 またはビヒクル対照を 1 眼当たり 25 μ L の容量で注入した。次いで針を抜き取り、眼を B S S ですすいだ。

【 0 1 5 1 】

[00177] 硝子体内注射により 36 匹の雄ダッチベルティッドウサギの両眼に P P - 0 0 1 を投与するのに成功した。この試験に際して、全般的な健康所見は認められなかった。

【 0 1 5 2 】

[00178] 全体として、P P - 0 0 1 は良好に耐受されることが明らかであり、この試験の条件下で網膜および脈絡膜の組織に対して何ら有意の作用をもたなかった。

[00179] 指示した時点で各動物の両眼から硝子体液および脈絡膜 / 強膜 / 網膜を採集し、特定の H P L C / M S / M S 分析法を用いて試料を P P - 0 0 1 濃度について分析した。

【 0 1 5 3 】

[00180] 雄ダッチベルティッドウサギに硝子体内投与した後の硝子体液および脈絡膜における P P - 0 0 1 についての薬物動態パラメーター

【 0 1 5 4 】

【表 3】

表 3

薬物動態 パラメーター	グループ 1 (0.0625 mg/眼)		グループ 2 (0.125 mg/眼)	
	硝子体液	脈絡膜	硝子体液	脈絡膜
$C_{max}(\mu\text{g/g})$	25.7	33.2	61.5	56.9
$t_{1/2}(\text{h})$	14.3	14.5	21.4	13.1
$AUC_{\infty}(\text{h}\cdot\mu\text{g/g})$	294	270	802	1010

10

【 0 1 5 5 】

C_{max} : 最大血漿濃度 ;

$t_{1/2}$: 半減期 ;

AUC : 曲線下面積 , 無限大にまで外挿

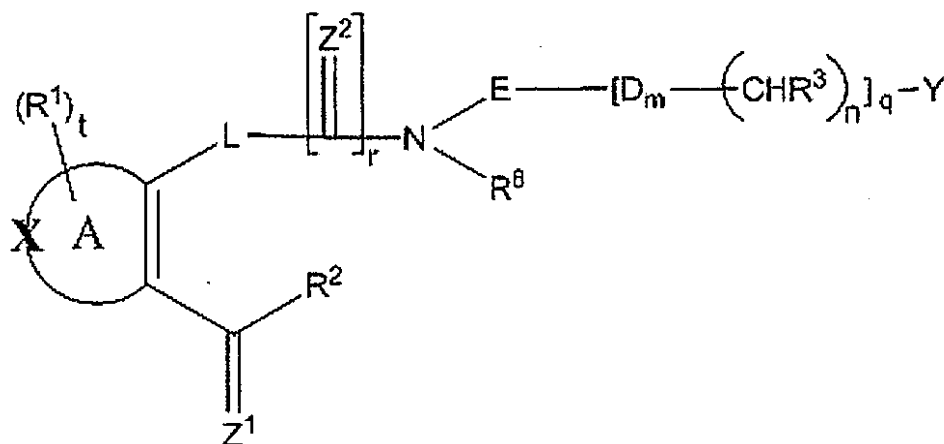
ある態様において、本発明は以下であってもよい。

〔態様 1〕眼疾患を処置する方法において局所眼経路での投与に使用するための D H O D H 阻害化合物。

〔態様 2〕化合物が、レフルノミド、テリフルノミド、ビドフルジムス、ブレキナル、または一般式 I の化合物

【化 9】

20



30

〔式中：

A は、芳香族または非芳香族の 5 員または 6 員炭化水素環であり、その際、1 以上の炭素原子は基 X により置き換えられていてもよく、X は独立して S、O、N、 NR^4 、 SO_2 および SO からなる群から選択され；

L は、単結合または NH であり；

D は、O、S、 SO_2 、 NR^4 、または CH_2 であり；

Z^1 は、O、S、または NR^5 であり；

Z^2 は、O、S、または NR^5 であり；

40

R^1 は、独立して H、ハロゲン、ハロアルカニル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロアルカニルオキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、 $-CO_2R''$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-CONR^*R''$ 、 $-CR''O$ 、 $-SO_2-NR^*R''$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2-R''$ 、 $-SO-R^*$ 、 $-CN$ 、アルカニルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルカニルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、アリール、 $-NR''$ 、 $-CO_2-R'$ 、 $-NR''-CO-R^*$ 、 $-NR''-SO_2-R'$ 、 $-O-CO-R^*$ 、 $-O-CO_2-R^*$ 、 $-O-CO-NR^*R''$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルカニルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、ヒドロキシアルカニルアミノ、ヒドロキシアルケニルアミノ、ヒドロキシアルキニルアミノ、 $-SH$ 、ヘテロアリール、アルカニル、アルケニルまたはアルキニルを表わし；

50

R^* は、独立してH、アルカニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノアルカニル、アミノアルケニル、アミノアルキニル、アルカニルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、 $-OH$ 、 $-SH$ 、アルカニルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、ヒドロキシアルカニル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、ハロアルカニル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロアルカニルオキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、アリーールまたはヘテロアリーールを表わし；

R' は、独立してH、 $-CO_2R''$ 、 $-CONR''R'''$ 、 $-CR''O$ 、 $-SO_2NR''$ 、 $-NR''-CO-$ ハロアルカニル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、 NO_2 、 $NR''-SO_2-$ ハロアルカニル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、 $-NR''-SO_2-$ アルカニル、 $-NR''-SO_2-$ アルケニル、 $-NR''-SO_2-$ アルキニル、 $-SO_2-$ アルカニル、 $-SO_2-$ アルケニル、 $-SO_2-$ アルキニル、 $NR''-CO-$ アルカニル、 $NR''-CO-$ アルケニル、 $NR''-CO-$ アルキニル、 $-CN$ 、アルカニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノアルカニル、アミノアルケニル、アミノアルキニル、アルカニルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、アルカニルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、 OH 、 $-SH$ 、アルカニルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、ヒドロキシアルカニル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、ヒドロキシアルカニルアミノ、ヒドロキシアルケニルアミノ、ヒドロキシアルキニルアミノ、ハロゲン、ハロアルカニル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロアルカニルオキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、アリーール、アラールキルまたはヘテロアリーールを表わし；

R'' は、独立して水素、ハロアルカニル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヒドロキシアルカニル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、アルカニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、アミノアルカニル、アミノアルケニルまたはアミノアルキニルを表わし；

R''' は、独立してHまたはアルカニルを表わし；

R^2 は、Hまたは OR^6 、 NHR^7 、 NR^7OR^7 であり；

あるいは R^2 は、 R^8 に結合している窒素原子と一緒に5～7員、好ましくは5または6員複素環式環を形成し、その際、 R^2 は $-[CH_2]_5$ であり、 R^8 は存在せず；

R^3 は、H、アルカニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、アルカニルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、 $-O-$ アリーール； $-O-$ シクロアルキル、 $-O-$ ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、アミノアルカニル、アミノアルケニル、アミノアルキニル、アルカニルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、ヒドロキシアルカニル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、ハロアルカニルオキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、ヘテロアリーール、アルカニルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、 $-S-$ アリーール； $-S-$ シクロアルキル、 $-S-$ ヘテロシクロアルキル、アラールキル、ハロアルカニル、ハロアルケニルまたはハロアルキニルであり；

R^4 は、H、アルカニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールであり；

R^5 は、H、 OH 、アルカニルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、 $O-$ アリーール、アルカニル、アルケニル、アルキニルまたはアリーールであり；

R^6 は、H、アルカニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、アラールキル、アルカニルオキシアルカニル、アルカニルオキシアルケニル、アルカニルオキシアルキニル、アルケニルオキシアルカニル、アルケニルオキシアルケニル、アルケニルオキシアルキニル、アルキニルオキシアルカニル、アルキニルオキシアルケニル、アルキニルオキシアルキニル、アシルアルカニル、（アシルオキシ）アルカニル、（アシルオキシ）アルケニル、（アシルオキシ）アルキニル、アシル、非対称（アシルオキシ）アルカニルジエステル、非対称（アシルオキシ）アルケニルジエステル、非対称（アシルオキシ）アルキニルジエステル、またはジアルカニルホ

10

20

30

40

50

スフェート、ジアルケニルホスフェートもしくはジアルキニルホスフェートであり；

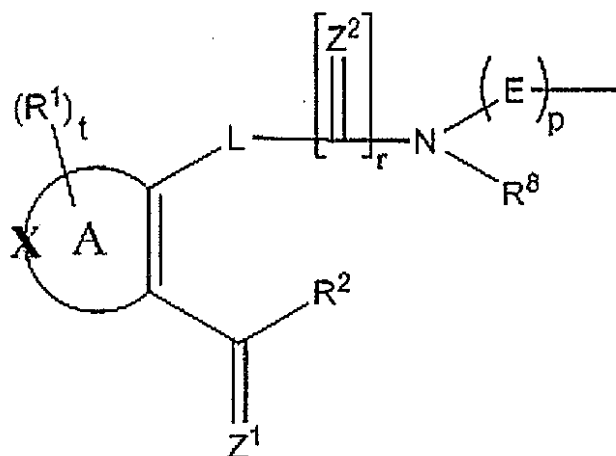
R^7 は、H、OH、アルカニル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルカニルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、-O-アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-O-シクロアルキル、または-O-ヘテロシクロアルキルであり；

R^8 は、H、アルカニル、アルケニルまたはアルキニルであり；

E は、アルカニル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルもしくはシクロアルキル基、または縮合二環式もしくは三環式環系であり、その際、1つのフェニル環が1もしくは2つの単環式シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環または1つの二環式シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環に縮合し、あるいは2つのフェニル環が単環式シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環に縮合し、その際、単環式および二環式シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル環は本明細書において定義するものであり、前記のすべての基は1個以上の置換基 R' により置換されていてもよく；

Y は、H、ハロゲン、ハロアルカニル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロアルカニルオキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、アルカニル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルもしくはシクロアルキル基、または縮合二環式もしくは三環式環系であり、その際、1つのフェニル環が1もしくは2つの単環式シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環または1つの二環式シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環に縮合し、あるいは2つのフェニル環が単環式シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環に縮合し、その際、前記のすべての基は1個以上の置換基 R' により置換されていてもよく、あるいはYは

【化10】



であり、式中の R^1 、X、A、 Z^1 、 Z^2 、 R^8 、 R^2 、E および p は本明細書において定義するものであり；

m は、0 または 1 であり；

n は、0 または 1 であり；

p は、0 または 1 であり；

q は、0 または 1 であり；

r は、0 または 1 であり；

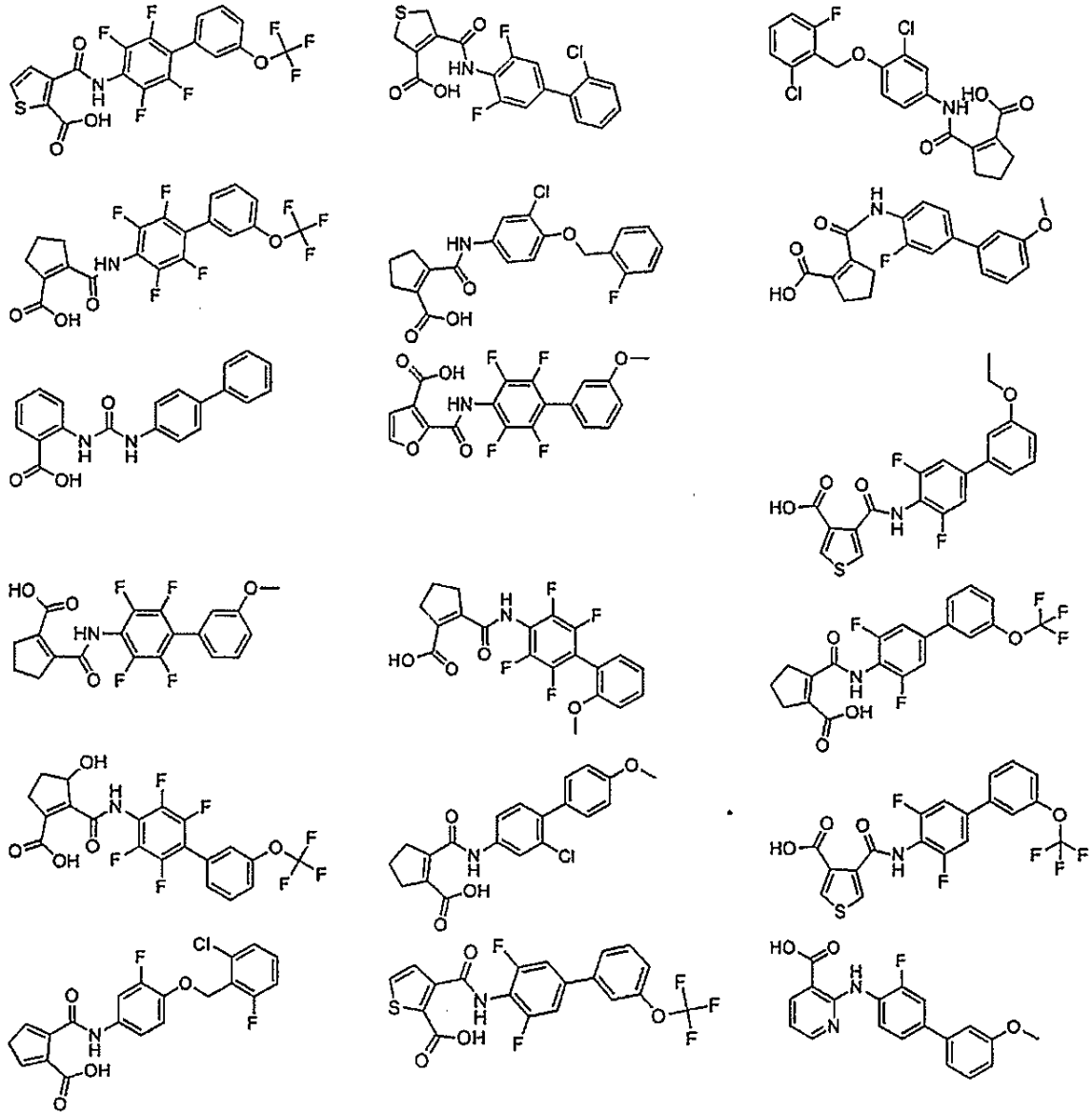
s は、0 ~ 2 であり；

t は、0 ~ 3 である；

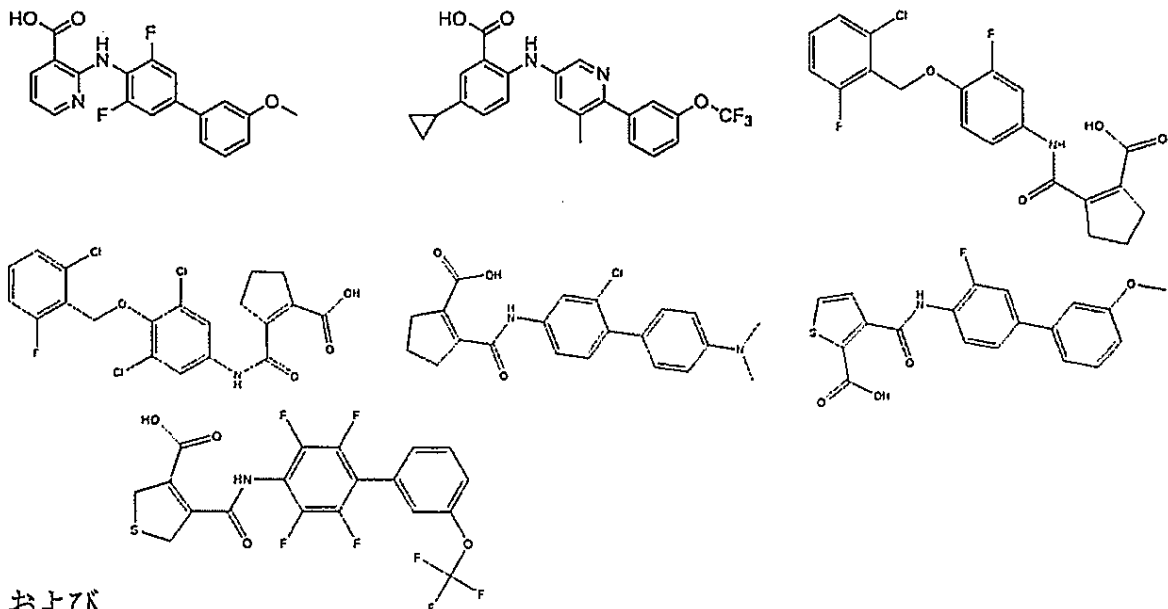
からなる群から選択される、態様 1 に記載に従って使用するための化合物。

[態様 3] 化合物が下記のリスト；

【化 1 1 - 1】



【化 1 1 - 2】



および

10

20

30

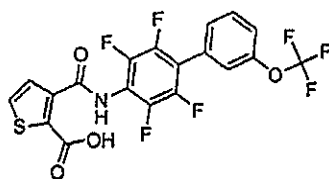
40

50

から選択される、態様 2 に記載に従って使用するための化合物。

[態様 4] 化合物が

【化 1 2】



である、態様 3 に記載に従って使用するための化合物。

[態様 5] 眼疾患が、ぶどう膜炎、ドライアイ、加齢黄斑変性症 (A M D)、視神経炎、眼球後部神経炎；コンタクトレンズの使用に起因もしくは関連する眼の炎症もしくは不快感もしくは外傷；屈折矯正手術に起因もしくは関連する眼の炎症、不快感もしくは外傷；眼瞼炎、視神経の疾患もしくは障害、または結膜炎状態である、態様 1 ~ 4 のいずれか 1 の記載に従って使用するための化合物。

[態様 6] 対象が、ぶどう膜炎、ドライアイ、加齢黄斑変性症 (A M D)、結膜炎、角膜炎、角結膜炎、春季角結膜炎 (V K C)、およびアトピー性角結膜炎 (A K C) に罹患している、態様 5 の記載に従って使用するための化合物。

[態様 7] 対象が、ぶどう膜炎、ドライアイ、加齢黄斑変性症 (A M D)、または結膜炎に罹患している、態様 6 の記載に従って使用するための化合物。

[態様 8] 対象が加齢黄斑変性症 (A M D) に罹患している、態様 7 の記載に従って使用するための化合物。

[態様 9] 眼疾患がアデノウイルスにより引き起こされる、態様 1 ~ 4 のいずれか 1 の記載に従って使用するための化合物。

[態様 1 0] 化合物が対象に療法有効量で投与される、態様 1 ~ 9 のいずれか 1 の記載に従って使用するための化合物。

[態様 1 1] 化合物が対象に少なくとも 1 日 1 回投与される、態様 1 ~ 1 0 のいずれか 1 の記載に従って使用するための化合物。

[態様 1 2] 化合物が徐放性配合物として少なくとも月 1 回、または少なくとも 2 か月毎、または少なくとも 3 か月毎、好ましくは少なくとも 6 か月毎に投与される、態様 1 ~ 1 0 のいずれか 1 の記載に従って使用するための化合物。

[態様 1 3] 化合物を月 1 回の注射を超えない頻度の注射で硝子体に注入することにより眼疾患を処置するための方法における、態様 1 ~ 1 0 のいずれか 1 の記載に従って使用するための化合物。

[態様 1 4] 療法有効量の態様 1 ~ 4 のいずれか 1 に記載の少なくとも 1 種類の D H O D H 阻害薬を含む、眼疾患の処置に使用するための医薬組成物。

[態様 1 5] 態様 1 ~ 4 のいずれか 1 に記載の化合物を、そのための医薬的に許容できる賦形剤と一緒に含む、態様 1 4 に記載の医薬組成物。

[態様 1 6] 賦形剤が、親水性ポリマー系賦形剤、張度調整剤、緩衝剤、トレハロース、マンノース、D - ガラクトースおよびラクトースのような糖類、保存剤、補助溶媒または抗酸化剤からなる群から選択される、態様 1 5 に記載の医薬組成物。

[態様 1 7] 硝子体内、局所、眼周囲への注入剤（結膜下、眼球周囲、眼球側部、眼球後部、テノン嚢下、脈絡膜上）、眼内もしくは眼周囲への埋込剤（強膜内、強膜周囲、強膜上）、硝子体内埋込剤もしくは脈絡膜上埋込剤もしくは粒子もしくはポリマー組成物のような局所眼経路での投与のために、または乳剤、固形の非 - 生分解性もしくは分解性の埋込剤もしくは錠剤、ミニポンプもしくはいずれかの局所配合物のようないずれかの放出システムのために配合された、態様 1 4 ~ 1 6 のいずれか 1 に記載の医薬組成物。

[態様 1 8] 無菌の点眼用配合物、懸濁液剤、乳剤、マイクロスフェア配合物、または硝子体内注入用の無菌液剤である、態様 1 4 ~ 1 7 のいずれか 1 に記載の医薬組成物。

[態様 1 9] 態様 1 4 ~ 1 8 のいずれか 1 に記載の医薬組成物の眼科用配合物。

10

20

30

40

50

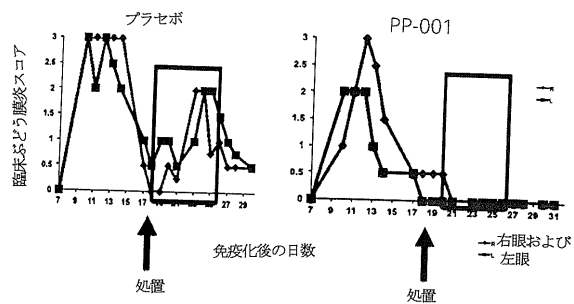
〔態様 20〕無菌の点眼用配合物または無菌の硝子体内注入用液剤としての、態様 19 に記載の配合物。

〔態様 21〕投与の頻度が、1 日 1 回、または 1 日約 1 回から約 8 回までの範囲、週 1 回、月 1 回、2 か月毎、または 3 か月毎、または 6 か月毎である、態様 19 または 20 に記載の配合物。

〔態様 22〕療法有効量の化合物が眼の後区に達する、態様 19 ～ 21 のいずれか 1 に記載の配合物。

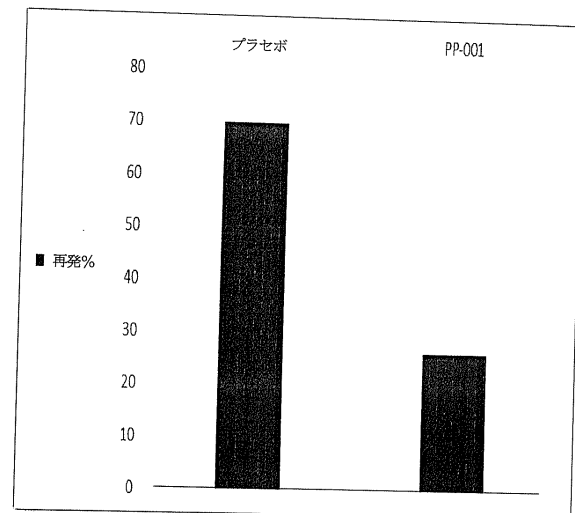
【図 1】

Fig. 1



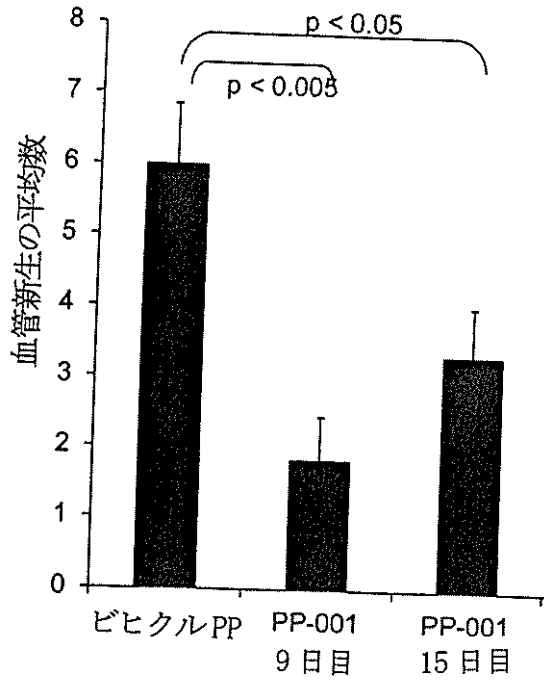
【図 2】

Fig. 2



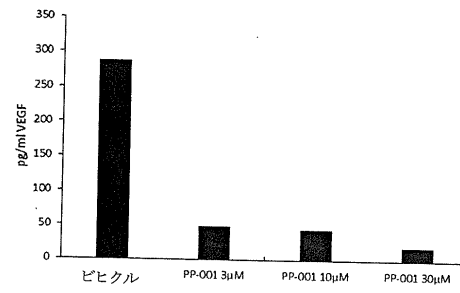
【図 3】

Fig. 3



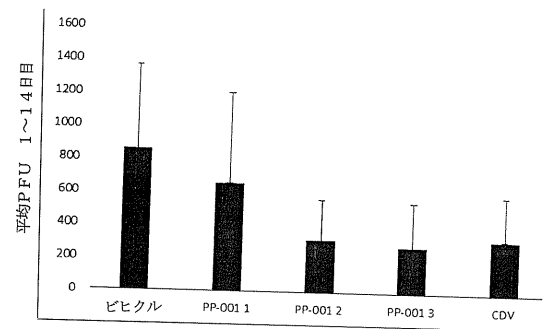
【図 4】

Fig. 4



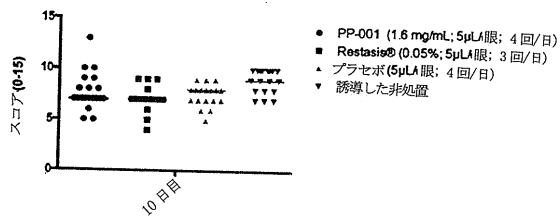
【図 5】

Fig. 5



【図 6】

Fig. 6



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 9/08 (2006.01) A 6 1 K 9/08

前置審査

(72)発明者 シュペール, シュテファン
オーストリア国 1050 ウィーン, シュタウラツガッセ 7 / 15
(72)発明者 オーベルマイヤー, フランツ
オーストリア国 1030 ウィーン, ヒエーガッセ 4 / 10

審査官 菊池 美香

(56)参考文献 米国特許出願公開第2010/0280081(US, A1)
特開2006-089485(JP, A)
特許第6271806(JP, B2)
Antiviral Research, 2013, Vol.100, pp.640-648

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 31 / 381
A 6 1 K 9 / 08
A 6 1 K 47 / 26
A 6 1 K 47 / 30
A 6 1 P 27 / 02
A 6 1 P 37 / 06
CAplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)