

【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19年6月7日(2007.6.7)

【公表番号】特表2007-509932(P2007-509932A)  
 【公表日】平成19年4月19日(2007.4.19)  
 【年通号数】公開・登録公報2007-015  
 【出願番号】特願2006-537956(P2006-537956)  
 【国際特許分類】

**A 6 1 K 31/4035 (2006.01)**  
**A 6 1 K 45/00 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/409 (2006.01)**  
**A 6 1 P 27/02 (2006.01)**  
**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**  
 C 0 7 D 209/46 (2006.01)  
 C 0 7 D 209/48 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/4035  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 K 31/409  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 43/00 1 2 1  
 C 0 7 D 209/46  
 C 0 7 D 209/48 Z

【手続補正書】

【提出日】平成19年3月29日(2007.3.29)

【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】

治療的又は予防的有効量の選択的サイトカイン阻害薬、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくは立体異性体を含む、黄斑変性症の治療又は予防用医薬組成物。

【請求項2】

治療的又は予防的有効量の第2の活性剤をさらに含む、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記第2の活性剤が、ステロイド、光増感剤、インテグリン、抗酸化剤、インターフェロン、キサンチン誘導体、成長ホルモン、ニューロトロフィック因子、血管新生の調節剤、抗VEGF抗体、プロスタグランジン、抗生物質、植物エストロゲン、抗炎症性化合物、又は抗血管新生化合物である、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記第2の活性剤が、サリドマイド、ベルテポルフィン、プルリチン、血管新生抑制ステロイド、rhufab、インターフェロン-2、又はペントキシフィリン、或いはその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、又は立体異性体である、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記抗血管新生化合物が、サリドマイドである、請求項4記載の医薬組成物。

## 【請求項 6】

前記黄斑変性症が、湿性黄斑変性症、乾性黄斑変性症、加齢黄斑変性症、加齢性黄斑症、脈絡膜血管新生、網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮萎縮症、ベスト病、卵黄様、シュタルガルト病、若年型黄斑ジストロフィー、黄色斑眼底、ペール病、ソーズビー病、ドイン病、蜂巣状ジストロフィー、又は黄斑損傷状態である、請求項 1 記載の医薬組成物。

## 【請求項 7】

前記選択的サイトカイン阻害薬が、立体異性的に純粋である、請求項 1 記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

治療的又は予防的有効量の 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニル ) - 3 - ( 1 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル ) - プロピオンアミド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくは立体異性体を含む、黄斑変性症の治療又は予防用医薬組成物。

## 【請求項 9】

前記 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニル ) - 3 - ( 1 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル ) プロピオンアミドが、鏡像異性的に純粋である、請求項 8 記載の医薬組成物。

## 【請求項 10】

治療的又は予防的有効量のシクロプロパンカルボン酸 { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - 2 - メタンスルホニル - エチル ] - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル - アミド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくは立体異性体を含む、黄斑変性症の治療又は予防用医薬組成物。

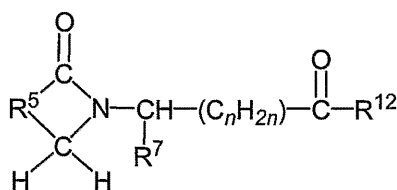
## 【請求項 11】

前記シクロプロパンカルボン酸 { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - 2 - メタンスルホニル - エチル ] - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル } - アミドが、鏡像異性的に純粋である、請求項 10 記載の医薬組成物。

## 【請求項 12】

前記選択的サイトカイン阻害薬が、式 ( I ) を有する、請求項 1 記載の医薬組成物：

## 【化 1】



(I)

(式中、nは、1、2、又は3の値を有し、

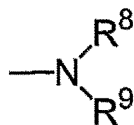
R<sup>5</sup>は、非置換、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、炭素原子1個から10個のアルキル、炭素原子1個から10個のアルキル、及び八口からなる群から各々が独立して選択された、1つから4つの置換基で置換されているo-フェニレンであり、

R<sup>7</sup>は、(i)フェニル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子1個から10個のアルキル、炭素原子1個から10個のアルコキシ、及び八口からなる群から各々他のものと独立して選択された、1以上の置換基で置換されているフェニル、(ii)非置換、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、

アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子 1 個から 10 個のアルキル、炭素原子 1 個から 10 個のアルコキシ、及び八口からなる群から選択された、1 つから 3 つの置換基で置換されているベンジル、( i i i ) ナフチル、並びに ( i v ) ベンジルオキシであり、

$R^{1,2}$  は、-OH、炭素原子 1 個から 12 個のアルコキシ、又は

【化 2】



であり、

$R^8$  は、水素原子、又は炭素原子 1 個から 10 個のアルキルであり、かつ

$R^9$  は、水素原子、炭素原子 1 個から 10 個のアルキル、 $R^{10}$  が水素原子、炭素原子 1 個から 10 個のアルキルである -COR<sup>10</sup>、若しくは -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、又はフェニルである。)

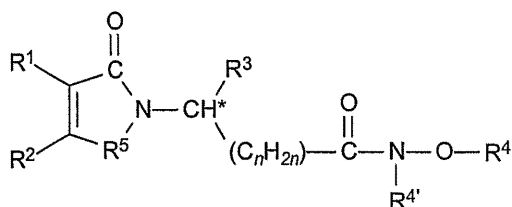
【請求項 13】

前記選択的サイトカイン阻害薬が、鏡像異性的に純粋である、請求項 12 記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記選択的サイトカイン阻害薬が、式 (II) を有する、請求項 1 記載の医薬組成物：

【化 3】



(II)

(式中、 $R^1$  及び  $R^2$  の各々は、互いに独立している場合、水素原子、低級アルキルであり、又は  $R^1$  及び  $R^2$  は、各々が結合している示された炭素原子と一緒にいる場合、非置換、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、炭素原子 1 個から 10 個のアルキル、炭素原子 1 個から 10 個のアルコキシ、及び八口からなる群から各々が独立して選択される 1 つから 4 つの置換基で置換されている *o*-フェニレン、*o*-ナフチレン、又はシクロヘキセン-1,2-ジイルであり、

$R^3$  は、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子 1 個から 10 個のアルキル、炭素原子 1 個から 10 個のアルコキシ、炭素原子 1 個から 10 個のアルキルチオ、ベンジルオキシ、炭素原子 3 個から 6 個のシクロアルコキシ、 $C_4 \sim C_6$ -シクロアルキリデンメチル、 $C_3 \sim C_{10}$ -アルキリデンメチル、インダニルオキシ、及び八口からなる群から選択された、1 つから 4 つの置換基で置換されているフェニルであり、

$R^4$  は、水素原子、炭素原子 1 個から 6 個のアルキル、フェニル、又はベンジルであり、

$R^{4'}$  は、水素原子、又は炭素原子 1 個から 6 個のアルキルであり、

$R^5$  は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S-$ 、又は $-NHCO-$ であり、

$n$  は、0、1、又は2の値を有する。 )。

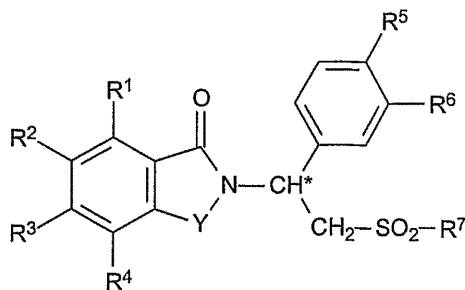
【請求項15】

前記選択的サイトカイン阻害薬が、鏡像異性的に純粋である、請求項14記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記選択的サイトカイン阻害薬が、式(III)を有する、請求項1記載の医薬組成物：

【化4】



(III)

(式中、\*で指定された炭素原子は、キラル中心を構成しており、Yは、 $C=O$ 、 $CH_2$ 、 $SO_2$ 、又は $CH_2C=O$ であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ の各々は、他のものから独立して、水素原子、ハロ、炭素原子1個から4個のアルキル、炭素原子1個から4個のアルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、又は $-NR^8R^9$ であり、或いは隣接する炭素原子上の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ のうち任意の2つは、示されたフェニレン環と一緒にナフチリデンであり、

$R^5$ 及び $R^6$ の各々は、他のものから独立して、水素原子、炭素原子1個から4個のアルキル、炭素原子1個から4個のアルコキシ、シアノ、又は炭素原子18個までのシクロアルコキシであり、

$R^7$ は、ヒドロキシ、炭素原子1個から8個のアルキル、フェニル、ベンジル、又は $NR^8R^9$ であり、

$R^8$ 及び $R^9$ の各々は、他のものから独立して、水素原子、炭素原子1個から8個のアルキル、フェニル、又はベンジルであるか、或いは $R^8$ 及び $R^9$ の一方は水素原子であり、他方は $-COR^{10}$ 又は $-SO_2R^{10}$ であるか、或いは $R^8$ 及び $R^9$ は一緒になってテトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、又は $X^1$ が $-O-$ 、 $-S-$ 若しくは $-NH-$ である $-CH_2CH_2X^1CH_2CH_2-$ であり、

$R^8$ 及び $R^9$ の各々は、他のものから独立して、水素原子、炭素原子1個から8個のアルキル、フェニル、又はベンジルであるか、或いは $R^8$ 及び $R^9$ の一方は水素原子であり、他方は $-COR^{10}$ 又は $-SO_2R^{10}$ であるか、或いは $R^8$ 及び $R^9$ は一緒になってテトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、又は $X^2$ が $-O-$ 、 $-S-$ 若しくは $-NH-$ である $-CH_2CH_2X^2CH_2CH_2-$ である。 )。

【請求項17】

前記選択的サイトカイン阻害薬が、鏡像異性的に純粋である、請求項16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】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【 0 0 1 8 】

本発明の他の実施態様は、限定はしないが、ステロイド類、光増感剤類、インテグリン類、抗酸化剤類、インターフェロン類、キサンチン誘導体、成長ホルモン類、ニューロトロフィック因子類（神経栄養因子）、血管新生の調節剤、抗VEGF抗体類、プロスタグランジン類、抗生物質類、植物エストロゲン類、抗炎症性化合物又は抗血管新生化合物、或いはそれらの組合せなどのMDを治療又は予防するために有用な別の療法と併用して選択的サイトカイン阻害薬、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、或いはプロドラッグの使用を包含する。

## 【 手 続 補 正 3 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 2 7

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

## 【 0 0 2 7 】

第2の活性剤の例としては、限定はしないが、ステロイド類、光増感剤類、インテグリン類、抗酸化剤類、インターフェロン類、キサンチン誘導体、成長ホルモン類、ニューロトロフィック因子類、血管新生の調節剤、抗VEGF抗体類、プロスタグランジン類、抗生物質類、植物エストロゲン類、抗炎症性化合物及び抗血管新生化合物、並びに例えば、医師のデスク用参考文献2003年（Physician's Desk Reference 2003）などに見られる他の療法など、MDを治療又は予防するために用いられる従来の療法が挙げられる。第2の活性剤の具体的な例としては、限定はしないが、ベルテポルフィン、プルリチン（purlytin）、血管静的ステロイド、rhufab、インターフェロン-2 インテグリン、抗酸化剤又はペントキシフィリンが挙げられる。

## 【 手 続 補 正 4 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 2 8

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

## 【 0 0 2 8 】

本発明はまた、選択的サイトカイン阻害薬、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、或いはプロドラッグ、及び第2の活性剤を含む医薬組成物、単剤剤形、及びキット類を包含する。例えば、キットは、本発明の化合物及びステロイド、光増感剤、インテグリン、抗酸化剤、インターフェロン、キサンチン誘導体、成長ホルモン、ニューロトロフィック因子、血管新生の調節剤、抗VEGF抗体、プロスタグランジン、抗生物質、植物エストロゲン、抗炎症性化合物及び抗血管新生化合物、又はそれらの組合せ、或いはMDの症状を軽減又は緩和できる他の薬物を含有する。

## 【 手 続 補 正 5 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 3 7

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

## 【 0 0 3 7 】

式中、nは、1、2、又は3の値を有し、

R<sup>5</sup> は、非置換、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、炭素原子1個から10個のアルキル、炭素原子1個から10個のアルコキシ、及び八口からなる群から各々が独立して選択される1つから4つの置換基で置換されているo-フェニレンであり、

R<sup>7</sup> は、(i)フェニル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキ

シ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子 1 個から 10 個のアルキル、炭素原子 1 個から 10 個のアルコキシ、及び八口からなる群から各々他のものと独立して選択される 1 以上の置換基で置換されているフェニル、( i i ) 非置換、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子 1 個から 10 個のアルキル、炭素原子 1 個から 10 個のアルコキシ、及び八口からなる群から選択される 1 つから 3 つの置換基で置換されているベンジル、( i i i ) ナフチル、並びに ( i v ) ベンジルオキシであり、

R<sup>1 2</sup> は、-OH、炭素原子 1 個から 12 個のアルコキシ、又は

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0040】

このクラスの具体的な化合物としては、限定はしないが：

3 - フェニル - 2 - ( 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル ) プロピオン酸；

3 - フェニル - 2 - ( 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル ) プロピオンアミド；

3 - フェニル - 3 - ( 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル ) プロピオン酸；

3 - フェニル - 3 - ( 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル ) プロピオンアミド；

3 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 1 - オキソイソインドリン - イル ) プロピオン酸；

3 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 1 - オキソイソインドリン - イル ) プロピオンアミド；

3 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 3 - ( 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル ) プロピオン酸；

3 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニル ) - 3 - ( 1 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル ) プロピオンアミド；

3 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 3 - ( 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル ) プロピオンアミド；

3 - ( 3 , 4 - ジエトキシフェニル ) - 3 - ( 1 - オキソイソインドリン - イル ) プロピオン酸；

3 - ( 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル ) - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) プロピオン酸メチル；

3 - ( 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル ) - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) プロピオン酸；

3 - ( 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル ) - 3 - ( 3 - プロポキシ - 4 - メトキシフェニル ) プロピオン酸；

3 - ( 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル ) - 3 - ( 3 - ブトキシ - 4 - メトキシフェニル ) プロピオン酸；

3 - ( 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル ) - 3 - ( 3 - プロポキシ - 4 - メトキシフェニル ) プロピオンアミド；

3 - ( 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル ) - 3 - ( 3 - ブトキシ - 4 - メトキシフェニル ) プロピオンアミド；

3 - ( 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル ) - 3 - ( 3 - ブトキシ - 4 - メトキシフェニル ) プロピオン酸メチル；及び

3 - ( 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル ) - 3 - ( 3 - プロポキシ - 4 - メトキシフェニル ) プロピオン酸メチル

が挙げられる。

他の代表的な環式アミド類としては、下記式の化合物が挙げられる。

## 【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0168

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0168】

前記第2の活性剤の例としては、限定はしないが、ステロイド類、光増感剤類、インテグリン類、抗酸化剤類、インターフェロン類、キサンチン誘導体、成長ホルモン類、ニューロトロフィック因子、血管新生の調節剤類、抗VEGF抗体類、プロスタグランジン類、抗生物質類、植物エストロゲン類、抗炎症性化合物又は抗血管新生化合物、MDの症状を阻止又は軽減することが公知の他の療法、それらの医薬として許容し得る塩類、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、プロドラッグ及び薬理的に活性な代謝物が挙げられる。特定の実施態様において、第2の活性剤は、ベルテポルフィン、プルリチン、血管新生抑制ステロイド、rhufab、インターフェロン-2 又はペントキシフィリンである。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0183

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0183】

さらなる実施態様において、第2の活性剤は、週1回、月1回、2ヶ月に1回又は年1回投与される。第2の活性剤の具体的な量は、使用される具体的な薬剤、治療又は予防されるMDのタイプ、MDの重症度及び段階、及び場合によっては、選択的サイトカイン阻害薬量並びに患者に同時に投与される任意の他の薬剤（1種又は複数種）に依存し得る。特定の実施態様において、第2の活性剤は、ステロイド、光増感剤、インテグリン、抗酸化剤、インターフェロン、キサンチン誘導体、成長ホルモン、ニューロトロフィック因子、血管新生の調節剤、抗VEGF抗体、プロスタグランジン、抗生物質、植物エストロゲン、抗炎症性化合物又は抗血管新生化合物、又はそれらの組合せである。