

【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29年6月1日 (2017.6.1)

【公表番号】特表2016-516762(P2016-516762A)

【公表日】平成28年6月9日 (2016.6.9)

【年通号数】公開・登録公報2016-035

【出願番号】特願2016-507059(P2016-507059)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4375 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/4375

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 27/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 37/06

A 6 1 K 45/00

【手続補正書】

【提出日】平成29年4月10日 (2017.4.10)

【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

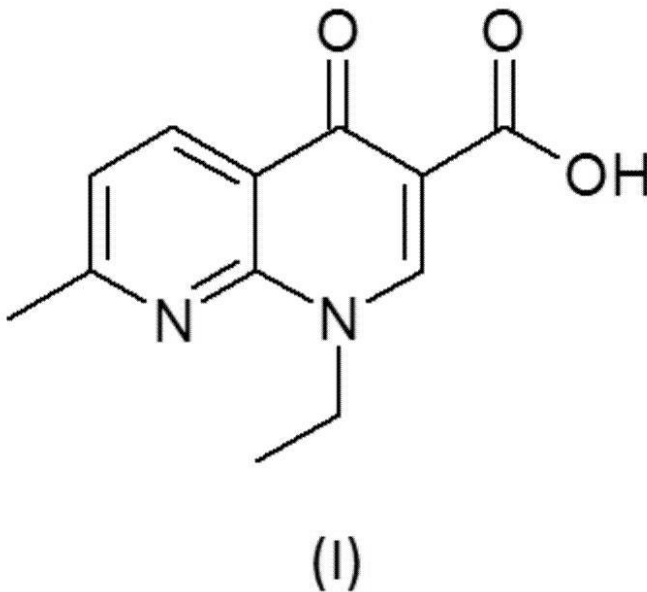
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

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】



【請求項 2】

前記炎症性疾患障害は、呼吸器疾患、慢性変性疾患、皮膚病変、慢性脱髄疾患、炎症性腸疾患、歯科疾患、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。

【請求項 3】

前記呼吸器疾患は、喘息および慢性閉塞性肺疾患を含む、請求項 2 に記載の式 (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。

【請求項 4】

前記慢性変性疾患は、関節リウマチ、変形性関節症および骨粗鬆症を含む、請求項 2 に記載の式 (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。

【請求項 5】

前記皮膚病変は、乾癬、強皮症およびアトピー性皮膚炎を含む、請求項 2 に記載の式 (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。

【請求項 6】

前記慢性脱髄疾患は、多発性硬化症を含む、請求項 2 に記載の式 (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。

【請求項 7】

前記炎症性腸疾患は、潰瘍性大腸炎およびクローン病を含む、請求項 2 に記載の式 (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。

【請求項 8】

前記歯科疾患は、歯周病および歯肉炎を含む、請求項 2 に記載の式 (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。

【請求項 9】

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は、局所送達のために調製される、請求項 1 ~ 請求項 8 のいずれか一項に記載の式 (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。

【請求項 10】

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 9 に記載の式 (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。

【請求項 1 1】

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は、皮膚への局所送達のために調製される、請求項 1、請求項 2、請求項 5、請求項 9 または請求項 1 0 に記載の式 (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。

【請求項 1 2】

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は、肺への局所送達のために調製される、請求項 1、請求項 2、請求項 3、請求項 9 または請求項 1 0 に記載の式 (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。

【請求項 1 3】

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は消化管への局所送達のために調製される、請求項 1、請求項 2、請求項 7、請求項 9 または請求項 1 0 に記載の式 (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。

【請求項 1 4】

前記炎症性障害は、歯科疾患である、請求項 1、請求項 2、請求項 8、請求項 9 または請求項 1 0 に記載の式 (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。

【請求項 1 5】

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は、全身性送達のために調製される、請求項 1 ~ 請求項 8 のいずれか一項に記載の式 (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。

【請求項 1 6】

前記治療は、1 つ以上のグルココルチコステロイド剤も投与される患者への式 (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の投与を含む、請求項 1 ~ 請求項 1 5 のいずれか一項に記載の式 (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。

【請求項 1 7】

前記グルココルチコステロイド剤は、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、パラメタゾンおよびプレドニゾロンを含む、請求項 1 6 に記載の式 (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。

【請求項 1 8】

前記治療は、抗血管新生性ペプチド、抗血管新生性ステロイド剤、VEGF または FGF のモジュレーター、眼使用のために調製された非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、グルココルチコステロイド剤、ロイコトリエンモジュレーター、抗ヒスタミン剤、およびサイトカイン / 増殖因子調節剤、から選択される他の治療薬も投与される患者への式 (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の投与を含む、請求項 1 ~ 請求項 1 7 のいずれか一項に記載の式 (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。

【請求項 1 9】

前記抗血管新生性ペプチドは、アンジオスタチンを含む、請求項 1 8 に記載の式 (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。

【請求項 2 0】

前記抗血管新生性ステロイド剤は、酢酸アネコルタブを含む、請求項 1 8 に記載の式 (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。

【請求項 2 1】

前記 V E G F または F G F のモジュレーターは、ザクティマを含む、請求項 1 8 に記載の式 (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。

【請求項 2 2】

前記眼使用のために調製された非ステロイド性抗炎症薬 (N S A I D) は、フルルビプロフェン、ジクロフェナクおよびケトロラクを含む、請求項 1 8 に記載の式 (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。

【請求項 2 3】

前記グルココルチコステロイド剤は、メチルプレドニゾロンを含む、請求項 1 8 に記載の式 (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。

【請求項 2 4】

前記ロイコトリエンモジュレーターは、ジロイトンを含む、請求項 1 8 に記載の式 (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。

【請求項 2 5】

前記抗ヒスタミン剤は、セチリジン、ロラチジンおよびケトチフェンを含む、請求項 1 8 に記載の式 (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。

【請求項 2 6】

前記サイトカイン / 増殖因子調節剤は、シクロスポリン A およびホスホジエステラーゼ阻害剤を含む、請求項 1 8 に記載の式 (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。

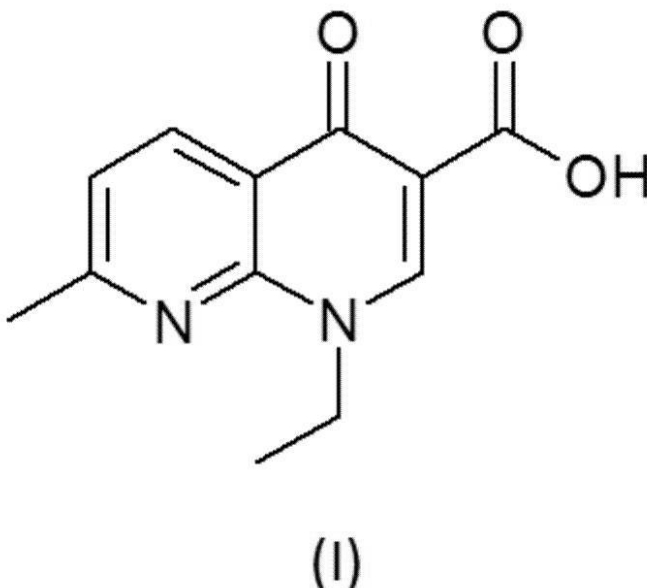
【請求項 2 7】

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ならびに前記グルココルチコステロイド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 1 6 ~ 請求項 2 6 のいずれか一項に記載の式 (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。

【請求項 2 8】

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】



【請求項 2 9】

局所送達のために適切である、請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

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 2 7 のいずれか一項に記載の式 (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。

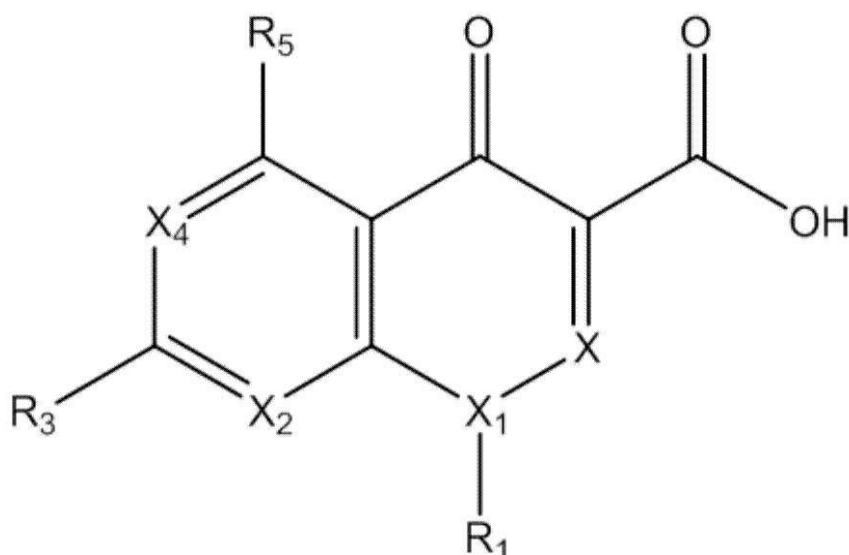
【請求項 3 1】

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 2 8 または請求項 2 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

前記ナリジクス酸アナログは、式 (I I) 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 2 7 のいずれか一項に記載の式 (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 3】



(II)

(式中、

X および X₁ は、独立して C H または N を表す；

X₂ は、C (R₂) または N を表す；

X₄ は、C (R₄) または N を表す；

R₁ は、H、C F₃、C O N H₂、C N、ハロゲン、N H₂、N H - 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 R₆ で置換されていてもよい；R₁ は、R₂ とともに環の一部を形成してもよい；

R₂ は、H、C F₃、C O N H₂、C N、ハロゲン、N H₂、アルキル、O - アルキルまたは S - アルキルである；R₂ は、R₁ とともに環の一部を形成してもよい；

R₃ は、H、C F₃、C O N H₂、C N、ハロゲン、N H₂、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 R₆ で置換されていてもよい；R₃ は、R₄ とともに環の一部を形成してよい；

R₄ は、H、F または O - アルキルである；R₄ は、R₃ とともに環の一部を形成してもよい；

R₅ は、H、F、C l、アルキル、O - アルキルまたは N H₂ である；

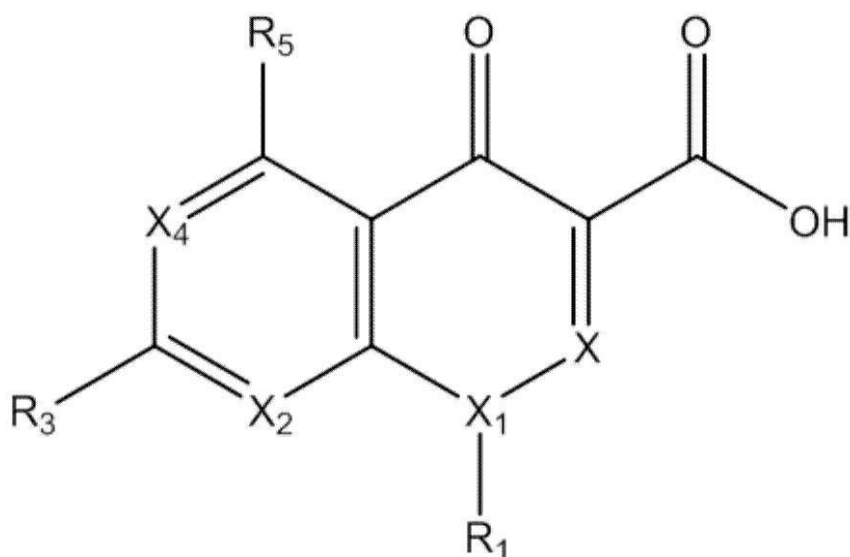
R₆ は、F、アルキル、N H₂、N H - アルキル、C H₂ N H₂ または O H である)

【請求項 3 3】

前記ナリジクス酸アナログは、式 (I I) 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 28 または請求項 29 に記載の医薬組成物。

【化 4】



(II)

(式中、

X および X_1 は、独立して CH または N を表す；

X_2 は、 $C(R_2)$ または N を表す；

X_4 は、 $C(R_4)$ または N を表す；

R_1 は、 H 、 CF_3 、 $CONH_2$ 、 CN 、ハロゲン、 NH_2 、 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_6 で置換されていてもよい； R_1 は、 R_2 とともに環の一部を形成してもよい；

R_2 は、 H 、 CF_3 、 $CONH_2$ 、 CN 、ハロゲン、 NH_2 、アルキル、 O -アルキルまたは S -アルキルである； R_2 は、 R_1 とともに環の一部を形成してもよい；

R_3 は、 H 、 CF_3 、 $CONH_2$ 、 CN 、ハロゲン、 NH_2 、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_6 で置換されていてもよい； R_3 は、 R_4 とともに環の一部を形成してよい；

R_4 は、 H 、 F または O -アルキルである； R_4 は、 R_3 とともに環の一部を形成してもよい；

R_5 は、 H 、 F 、 Cl 、アルキル、 O -アルキルまたは NH_2 である；

R_6 は、 F 、アルキル、 NH_2 、 NH -アルキル、 CH_2NH_2 または OH である)

【請求項 34】

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上許容される塩の量は、実質的抗菌活性を有していない量である、請求項 1～請求項 27、請求項 30 および請求項 32 のいずれか一項に記載の式 (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。

【請求項 35】

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上許容される塩の量は、実質的抗菌活性を有していない量である、請求項 28、請求項 29、請求項 31 および請求項 33 のいずれか一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】0074

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0074】

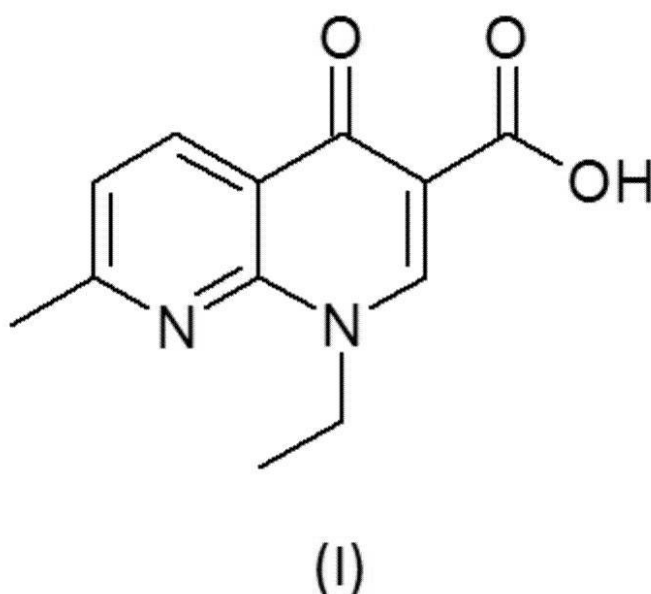
これらのデータは、喘息のモデルにおいて肺に局所投与された場合のナリジクス酸の有効性を証明しており、経口吸入により投与された場合にこの状態のための治療としての可能性があることを指示している。

< 付記 >

< 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 10】



< 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、< 項 1 > に記載の使用のための化合物。

< 項 3 >

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

< 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、< 項 3 > に記載の使用のための化合物。

< 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、< 項 1 > ~ < 項 4 > のいずれかに記載の使用のための化合物。

< 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、＜項１＞～＜項４＞のいずれかに記載の使用のための化合物。

＜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、＜項１＞～＜項４＞のいずれかに記載の使用のための化合物。

＜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、＜項１＞～＜項４＞のいずれかに記載の使用のための化合物。

＜項 ９＞

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

＜項 １ ０＞

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プ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、＜項１＞～＜項９＞のいずれかに記載の使用のための化合物。

＜項 １ １＞

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、例えばザクテイマ；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、例えばメチルプレドニゾロン；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、例えばシクロスポリン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、＜項１＞～＜項１０＞のいずれかに記載の使用のための化合物。

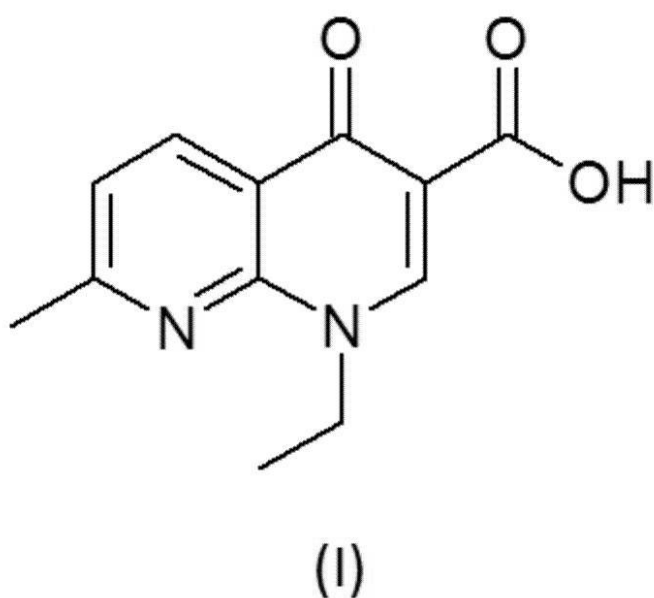
＜項 １ ２＞

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、＜項１０＞または＜項１１＞に記載の使用のための化合物。

＜項 １ ３＞

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 1 1】



< 項 1 4 >

局所送達のために適切である、< 項 1 3 > に記載の使用のための医薬組成物。

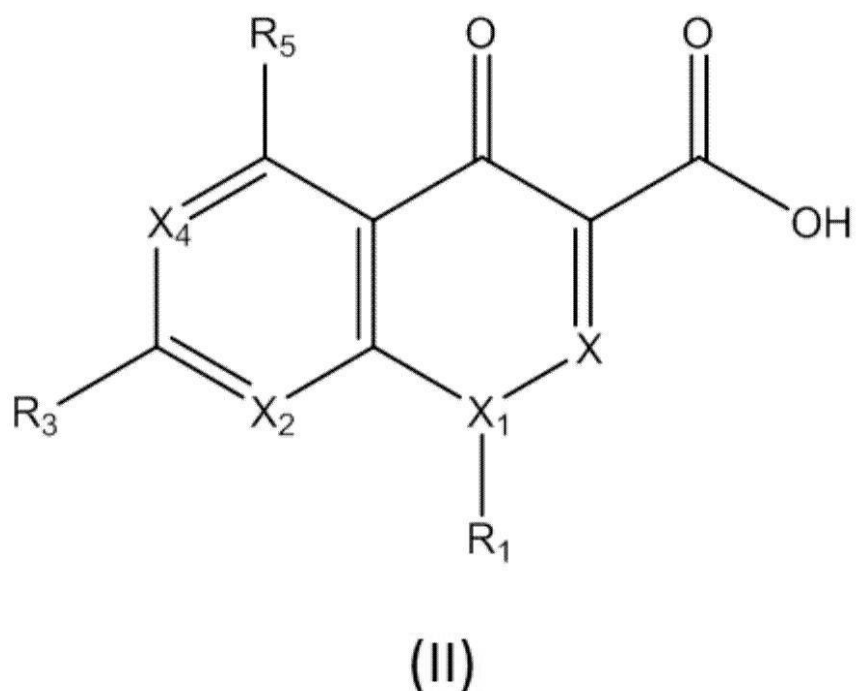
< 項 1 5 >

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、< 項 1 > ~ < 項 1 4 > 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。

< 項 1 6 >

前記ナリジクス酸アナログは、式 (I I) の化合物またはその医薬的に許容可能な塩である、< 項 1 > ~ < 項 1 5 > 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。

【化 1 2】



(式中、

X および X_1 は、独立して CH または N を表す；

X_2 は、 $C(R_2)$ または N を表す；

X_4 は、 $C(R_4)$ または N を表す；

R_1 は、 H 、 CF_3 、 $CONH_2$ 、 CN 、ハロゲン、 NH_2 、 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_6 で置換されていてもよい；

R_1 は、 R_2 とともに環の一部を形成してもよい；

R_2 は、 H 、 CF_3 、 $CONH_2$ 、 CN 、ハロゲン、 NH_2 、アルキル、 O -アルキルまたは S -アルキルである； R_2 は、 R_1 とともに環の一部を形成してもよい；

R_3 は、 H 、 CF_3 、 $CONH_2$ 、 CN 、ハロゲン、 NH_2 、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_6 で置換されていてもよい； R_3 は、 R_4 とともに環の一部を形成してもよい；

R_4 は、 H 、 F または O -アルキルである； R_4 は、 R_3 とともに環の一部を形成してもよい；

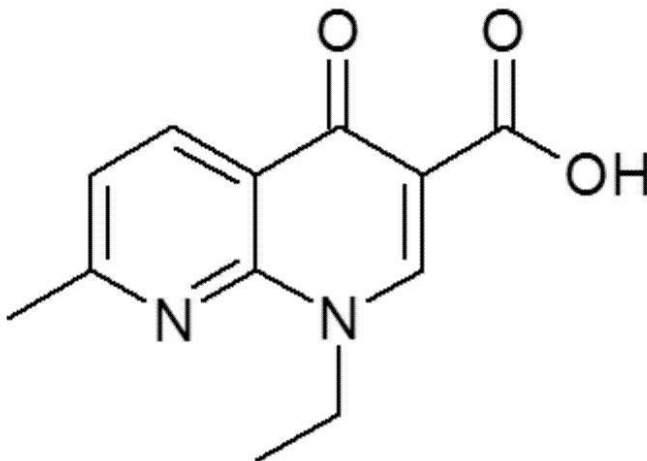
R_5 は、 H 、 F 、 Cl 、アルキル、 O -アルキルまたは NH_2 である；

R_6 は、 F 、アルキル、 NH_2 、 NH -アルキル、 CH_2NH_2 または OH である)

< 項 17 >

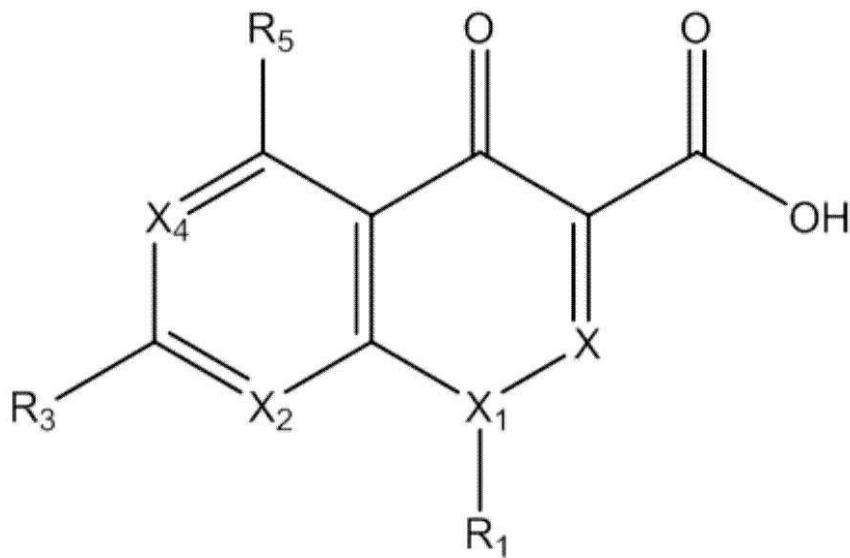
式 (I) のナリジクス酸もしくは式 (II) のナリジクス酸アナログまたはそれらの医薬的に許容可能な塩の投与により炎症状態を治療または予防するための方法。

【化 13】



(II)

【化 1 4】



(II)

(式中、

XおよびX₁は、独立してCHまたはNを表す；X₂は、C(R₂)またはNを表す；X₄は、C(R₄)またはNを表す；R₁は、H、CF₃、CONH₂、CN、ハロゲン、NH₂、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R₆で置換されていてもよい；R₁は、R₂とともに環の一部を形成してもよい；R₂は、H、CF₃、CONH₂、CN、ハロゲン、NH₂、アルキル、O-アルキルまたはS-アルキルである；R₂は、R₁とともに環の一部を形成してもよい；R₃は、H、CF₃、CONH₂、CN、ハロゲン、NH₂、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R₆で置換されていてもよい；R₃は、R₄とともに環の一部を形成してもよい；R₄は、H、FまたはO-アルキルである；R₄は、R₃とともに環の一部を形成してもよい；R₅は、H、F、Cl、アルキル、O-アルキルまたはNH₂である；R₆は、F、アルキル、NH₂、NH-アルキル、CH₂NH₂またはOHである）

<項 1 8>

(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、<項 1>～<項 1 7>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。