

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-516761

(P2016-516761A)

(43) 公表日 平成28年6月9日 (2016. 6. 9)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 1 4 A	4 C O 3 1
C07D 215/56 (2006.01)	C O 7 D 215/56 C S P	4 C O 6 5
C07D 215/48 (2006.01)	C O 7 D 215/48	4 C O 8 4
A61K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375	4 C O 8 6
A61P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-507058 (P2016-507058)	(71) 出願人	515281581
(86) (22) 出願日	平成26年4月9日 (2014. 4. 9)		クレスセツト バイオモレキュラー ディ
(85) 翻訳文提出日	平成27年12月7日 (2015. 12. 7)		スカバリー リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/GB2014/051108		イギリス国 エスジー8 オエスエス ケ
(87) 国際公開番号	W02014/167326		ンブリッジシャー リッテイントン バッ
(87) 国際公開日	平成26年10月16日 (2014. 10. 16)		シングボーン ロード ニュー ケンブリ
(31) 優先権主張番号	1306413. 4		ッジ ハウス
(32) 優先日	平成25年4月9日 (2013. 4. 9)	(74) 代理人	100079049
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 中島 淳
(31) 優先権主張番号	1306411. 8	(74) 代理人	100084995
(32) 優先日	平成25年4月9日 (2013. 4. 9)		弁理士 加藤 和詳
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(72) 発明者	ロタウル、 アラン レスリー
			イギリス国 オーエックス20 1エーエ
			ー オックスフォードシャー ウッドスト
			ック ヒル ライズ 4
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 炎症性眼疾患の局所治療

(57) 【要約】

本発明は、局所投与により炎症性眼障害の治療において使用するためのナリジクス酸およびナリジクス酸アナログを提供する。

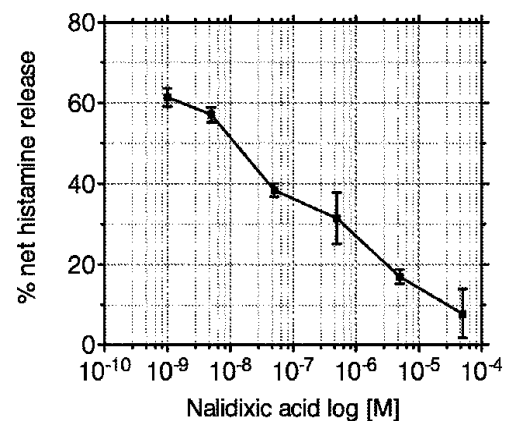


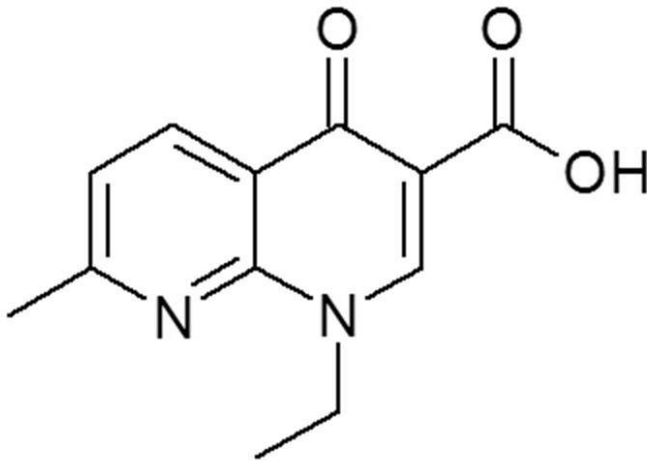
Figure 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

局所投与による炎症性眼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そのアナログまたはそれらの医薬上許容される塩。

【化 1】



(I)

【請求項 2】

前記疾患は、眼の炎症、ドライアイ障害、病的眼血管新生および / または網膜もしくは網膜下浮腫であることを特徴とする、請求項 1 に記載の使用のための化合物。

【請求項 3】

前記眼疾患は、結膜炎、例えばアレルギー性、ウイルス性もしくは細菌性結膜炎である、請求項 1 または請求項 2 に記載の使用のための化合物。

【請求項 4】

前記眼疾患は、ドライアイである、請求項 1 または請求項 2 に記載の使用のための化合物。

【請求項 5】

前記眼疾患は、屈折眼手術の結果としての炎症またはドライアイである、請求項 1 または請求項 2 に記載の使用のための化合物。

【請求項 6】

前記眼疾患は、ブドウ膜炎である、請求項 1 または請求項 2 に記載の使用のための化合物。

【請求項 7】

前記眼疾患は、加齢性黄斑変性症 (A R M D) である、請求項 1 または請求項 2 に記載の使用のための化合物。

【請求項 8】

前記眼疾患は、糖尿病性網膜症である、請求項 1 または請求項 2 に記載の使用のための化合物。

【請求項 9】

前記眼疾患は、脈絡膜新生血管膜 (C N V M)、類嚢胞黄斑浮腫 (C M E)、網膜上膜 (E R M) または黄斑円孔である、請求項 1 または請求項 2 に記載の使用のための化合物。

【請求項 10】

前記化合物は、眼への局所投与用に調製される、請求項 1 ~ 請求項 9 のいずれかに記載の使用のための化合物。

【請求項 1 1】

前記化合物は、眼内注射用に調製される、請求項 1 ～ 請求項 9 に記載の使用のための化合物。

【請求項 1 2】

前記治療は、1 種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また投与される患者への前記化合物の投与を含む、請求項 1 ～ 請求項 1 1 に記載の使用のための化合物。

【請求項 1 3】

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 もしくは FGF のモジュレーター、例えばザクティマ；眼使用のために調製し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また投与される患者への前記化合物の投与を含む、請求項 1 ～ 請求項 1 2 のいずれかに記載の使用のための化合物。

10

【請求項 1 4】

前記化合物は、レーザー光凝固療法前、療法中または療法後に投与される、請求項 1、請求項 2、請求項 7 または請求項 8 に記載の使用のための化合物。

20

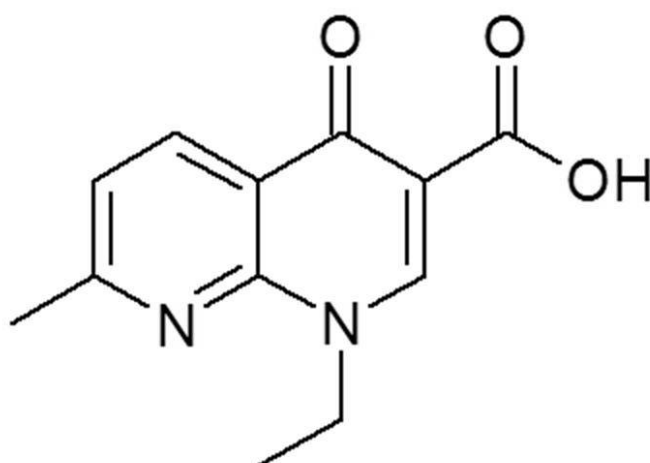
【請求項 1 5】

前記化合物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 2 または請求項 1 3 に記載の使用のための化合物。

【請求項 1 6】

局所投与による炎症性眼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そのアナログまたはそれらの医薬上許容される塩を含む医薬組成物。

【化 2】



30

(I)

40

【請求項 1 7】

前記疾患は、眼の炎症、ドライアイ障害、病的眼血管新生および/または網膜もしくは網膜下浮腫であることを特徴とする、請求項 1 6 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 8】

眼に局所送達するため、または眼内注射するために適合する、請求項 1 6 または請求項

50

17に記載の医薬組成物。

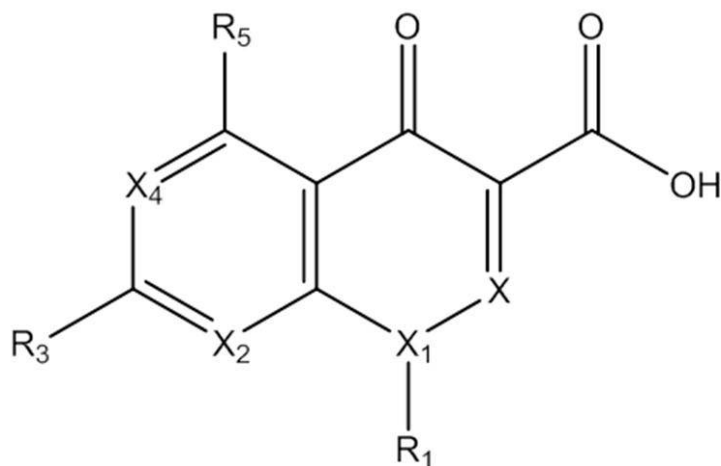
【請求項19】

前記化合物は、ナリジクス酸またはその医薬上許容される塩である、請求項1～請求項18のいずれかに記載の使用のための化合物または使用のための医薬組成物。

【請求項20】

前記ナリジクス酸アナログは、式(II)の化合物またはそれらの医薬上許容される塩である、請求項1～請求項18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3】



(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；

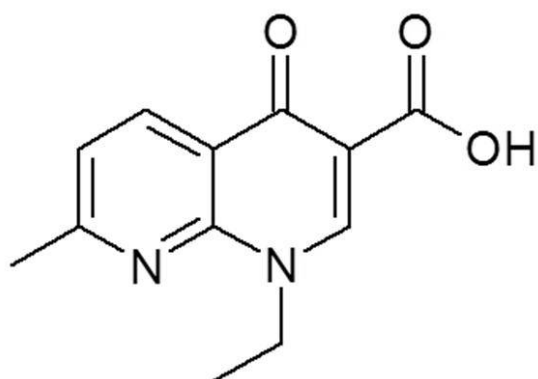
R₅は、H、F、Cl、アルキル、O-アルキルまたはNH₂である；

R₆は、F、アルキル、NH₂、NH-アルキル、CH₂NH₂またはOHである)

【請求項21】

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の化合物またはそれらの医薬上許容される塩の局所投与によって眼の炎症、ドライアイ障害、病的眼血管新生および/または網膜もしくは網膜下浮腫を特徴とする炎症性眼疾患を治療または予防するための方法。

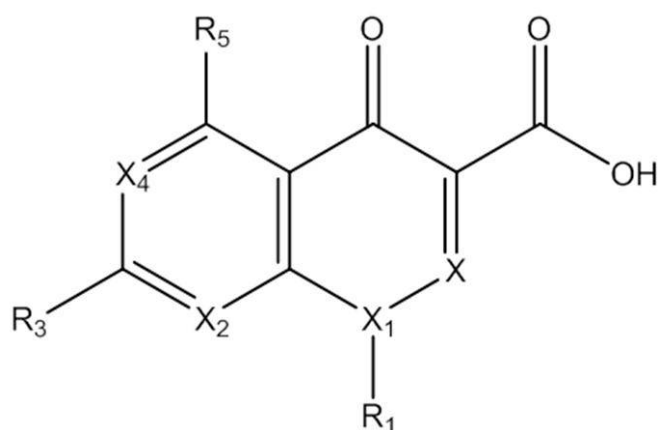
【化 4】



(I)

10

【化 5】



(II)

20

30

(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；

40

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)

【請求項 22】

50

(I)もしくは(II)またはそれらの医薬上許容される塩の量は実質的抗菌活性を有していない、請求項1～請求項21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。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、眼の炎症を特徴とする炎症性眼疾患、ドライアイ障害、病的眼血管新生および/または網膜もしくは網膜下浮腫を治療するためのナリジクス酸およびナリジクス酸アナログの局所使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ドライアイ、もしくは角結膜炎は、毎年数百万人が罹患する一般的な眼科疾患であり、発生頻度が加齢とともに増加して、集団の5%～6%という総有病率を有すると報告されている。この状態は、受胎能の停止によって誘発されるホルモン変化に起因して閉経後の女性において特に優勢である。ドライアイは、主として前眼球涙液層の崩壊によって誘発され、結果として露出した外面の脱水が生じる。炎症促進性サイトカインおよび増殖因子の結果としての眼の炎症がドライアイの基礎原因において主要な役割を果たすという強力な合理的根拠が存在する。したがって、ドライアイの治療には局所投与用の抗サイトカイン薬もしくは一般的抗炎症剤が使用されることが多い。他の形態の結膜炎もまた不完全に治療されている；アレルギー性結膜炎は標準の局所性抗アレルギー治療に対して不完全にしか応答せず、他方ウイルス性および細菌性結膜炎は抗感染症薬もしくは抗生物質による長期治療を必要とすることが多い。

【0003】

眼の内部のまた別の疾患はブドウ膜炎、もしくは眼球血管膜の炎症である。眼球血管膜(ブドウ膜)は、虹彩、毛様体および脈絡膜から構成される。ブドウ膜炎は、外傷、感染症もしくは手術によって誘発される場合があり、あらゆる年齢群が罹患することがあり得る。この疾患は、解剖学的には前部、中間部、後部もしくはびまん性と分類される。前部ブドウ膜炎は、虹彩を含む眼の前方部分を罹患させる。周辺部ブドウ膜炎とも呼ばれる中間部ブドウ膜炎は、毛様体領域内の虹彩および水晶体のすぐ後ろにある領域に集中している。後部ブドウ膜炎はさらに網膜炎の1つの形態を構成する場合もある、または脈絡膜および視神経を罹患させる場合がある。びまん性ブドウ膜炎は、眼の全ての部分を包含する。ブドウ膜炎の最も一般的な治療には、他の抗炎症薬と併用されることが多い局所投与用グルココルチコステロイド剤が用いられる。これらの薬物は多数の形態の眼の炎症の治療において有効であるが、眼内炎、白内障および眼内圧(IOP)の上昇を含むいくつかの副作用を有する。そこで、眼の炎症および浮腫を治療するための、副作用プロファイルが改善されている強力な抗炎症剤、いわゆる非ステロイド性ステロイド剤が必要とされている。

【0004】

視神経および網膜の疾患および変性状態は、世界中で失明の主要原因である。網膜の重要な変性状態は、加齢性黄斑変性症(ARMD)である。ARMDは米合衆国内の50歳を超える人々における失明の最も一般的な原因であり、その有病率は加齢とともに上昇する。ARMDは湿性(新生血管性)または乾性(非新生血管性)のどちらかに分類され、乾性形の疾患が最も一般的である。黄斑変性は、中心網膜が通常は加齢に関連して歪んで菲薄化した場合に発生するが、さらに眼内炎症および血管新生(湿性ARMDのみ)および/または眼内感染症も特徴とする。

【0005】

糖尿病に関連する網膜症はI型糖尿病における失明の主要原因であり、II型糖尿病においても一般的である。網膜症の重症度は糖尿病の有病期間に依存し、一般には糖尿病発症から10年以上後に発症し始める。糖尿病性網膜症は、網膜症が毛細管透過性の増加、浮腫および滲出液を特徴とする場合は非増殖性に、または網膜症が網膜から硝子体液へ

10

20

30

40

50

伸びる新血管形成、瘢痕化、線維組織の沈着および網膜剥離の可能性を特徴とする場合は増殖性に分類されてよい。糖尿病性網膜症は、高血糖に起因するグリコシル化タンパク質の発生によって誘発されと考えられている。結果として酸化的組織損傷、局所炎症および増殖因子（例えば、VEGFおよびFGF）ならびに炎症メディエーターの産生を生じさせるその後のフリーラジカルの生成は、湿性形のARM Dと同様に不適切な新血管形成を導く。他のいくつかのそれほど一般的ではない網膜症には、脈絡膜新生血管膜（CNVM）、類嚢胞黄斑浮腫（CME）、網膜上膜（ERM）および黄斑円孔が含まれる。今日、糖尿病性網膜症もしくは黄変浮腫を治療するために承認された薬物はない。最新の標準治療は、局所組織を破壊することによってサイトカインおよび増殖因子の産生を減少させるレーザー光凝固法であるが、残念なことに細胞破壊的で視覚の永久的な障害を誘発する。これらの新生血管疾患は、抗血管新生薬を単独で、または抗炎症薬と併用すると治療できる可能性がある。

10

20

30

40

50

【0006】

屈折眼科手術は、眼の屈折状態を改善するために使用されるあらゆる眼手術であるので、眼鏡およびコンタクトレンズへの依存性を減少させる、または排除する。この手術は角膜もしくは白内障手術の外科的改造術を含めて行うことができる。屈折眼科手術の成功は、例えば近視、遠視および乱視などの一般的な視覚障害を減少させる、もしくは排除することができる。屈折眼科手術のための一般的手技には：部分層角膜弁下で実施されるレーザーアブレーションにおけるフラップ技術（例えば、レーザー角膜切削形成術（LASIK）；角膜実質の部分層切削を必要としない、レーザーが角膜実質の最前部分を剥離するために使用される表面手技、例えば、光反応性隔膜切除術（PRK）およびレーザー角膜上皮切除術（LASEK）；角膜切開手技、例えば放射角膜切開術、弓状角膜切開術および角膜輪部減張切開術が含まれる。屈折眼科手術後に手術部位で発生する限局性炎症は一般的であり、局所性および/または全身性抗炎症薬、例えば全身性イブプロフェンおよび/または局所性グルココルチコステロイド剤が一般的に投与される。さらに、屈折眼科手術後にはドライアイもしくは角結膜炎が発生することがある。これは實際上、一時的な場合も永続的な場合もある。

【0007】

アネキシン - A1（リボコルチン - 1）は、1970年代後半に初めて記載された36 kDaのタンパク質である。アネキシン - A1は、多数の細胞型において見いだされており、外因性および内因性グルココルチコステロイド剤の抗炎症活性を調節する際に重要な役割を果たすことが公知である。アネキシン - A1はステロイド剤の抗炎症活性を強化し、ステロイド剤はアネキシン - A1ノックアウトマウスでの動物炎症モデルにおいて無効であるが、アネキシン - A1自体は動物炎症モデルにおいて有効である（Perrett i M. and Dalli J. British Journal of Pharmacology（2009）158, p936 - 946）。

【0008】

不活性アネキシン - A1は、グルココルチコイド受容体刺激の核作用によって細胞内に放出される。不活性アネキシン - A1は、細胞膜へ移行し、そこでプロテインキナーゼCによってリン酸化されて抗炎症性タンパク質として放出される。ホスファターゼPP2Aは、プロテインキナーゼCの直接脱リン酸化および不活性化によるアネキシン - A1の抗炎症活性の不活性化の原因となる（Yazid S. et al. Pharmacological Reports（2010）62, p511 - 517）。PP2Aの阻害剤は強力な抗炎症剤を提供するであろうと仮定されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、眼の炎症状態の治療における局所投与によるナリジクス酸およびナリジクス酸のアナログの使用に関する。

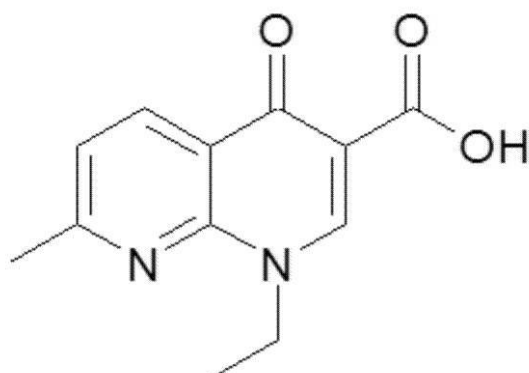
【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 0 】

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

【 0 0 1 1 】

【化 1】



ナリジクス酸 (Ⅰ)

10

【 0 0 1 2 】

20

ナリジクス酸および一部のアナログは、それにより内因性アネキシン - A 1 の抗炎症活性を強化するホスファターゼ P P 2 A の強力な阻害剤であることを見出した。ナリジクス酸は、腎経路によって急速に排泄され、このため不良な全身性薬物動態を有するので、尿路感染症を治療するために最も頻回に使用される抗生物質である。典型的には、この薬剤は抗菌活性を達成するためには経口投与経路による 1 日 4 回の治療を必要とする。ナリジクス酸もしくはナリジクス酸アナログまたはそれらの医薬上許容される塩の使用は、例えば上述した炎症性眼疾患であるがそれらに限定されない炎症性眼疾患の治療において有効であることを見出した。

そこで本発明によれば、上述の炎症性眼疾患は、式（Ⅰ）の化合物、式（ⅠⅠ）のアナログまたはそれらの医薬上許容される塩の局所投与によって治療される。

30

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 3 】

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

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

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

【図 4】アレルギー性結膜炎のマウスモデルにおけるナリジクス酸による臨床スコアの低下を表す図である。

40

【図 5】ブドウ膜炎のマウスモデルにおけるナリジクス酸による網膜組織内への好中球浸潤の減少を表す図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 4 】

ナリジクス酸（Ⅰ）またはナリジクス酸の医薬上許容される塩の眼への局所投与は、ある範囲の眼の状態、例えば眼の炎症、ドライアイ障害、病的眼血管新生および網膜もしくは網膜下浮腫を治療するために有用である。

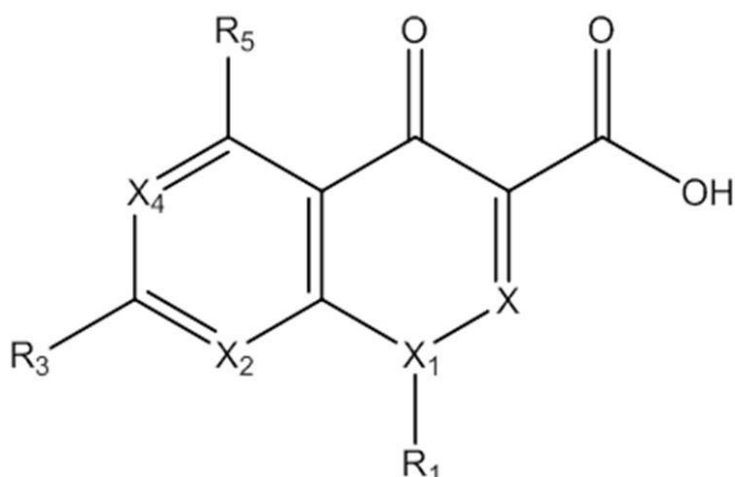
【 0 0 1 5 】

本発明のまた別の態様によると、一般式（ⅠⅠ）：

【 0 0 1 6 】

50

【化 2】



10

(II)

【 0 0 1 7 】

(式 中、

20

X および X_1 は、独立して C H 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であり、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；

【 0 0 1 8 】

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く、この環は、C、N、S および O から選択される 1 個以上の原子を含有する 5 員もしくは 6 員の飽和

30

【 0 0 1 9 】

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であり、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；

【 0 0 2 0 】

R_4 は、H、F もしくは 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く、この環は、C、N、S および O から選択される 1 個以上の原子を含有する 5 員もしくは 6 員の飽和もしくは不飽和環である；

【 0 0 2 1 】

40

 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) の化合物またはそれらの医薬上許容される塩の局所投与は、眼の炎症状態の治療もしくは予防のために有用である。

【 0 0 2 2 】

R_1 、 R_2 および R_3 は、独立して CF_3 、 $CONH_2$ 、CN、ハロゲンまたは NH_2 であってもよい。

【 0 0 2 3 】

アルキルは、1 ~ 10 個の炭素原子、好ましくは 1 ~ 6 個の炭素原子、より好ましくは 1 ~ 3 個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分岐鎖状アルキル基を意味する。アルキルの

50

好ましい例は、メチル、エチル、*n*-プロピルおよびイソプロピルである。

【0024】

シクロアルキルは、3～14個の炭素原子および0個の環状ヘテロ原子を有し、ならびに単環もしくは、縮合環系、架橋環系およびスピロ環系を含む複数の環を有する飽和もしくは部分飽和環式基であって、シクロアルキルは 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から選択される1つ以上の置換基によって置換されていてもよい飽和もしくは部分飽和環式基を意味する。シクロアルキルの好ましい例は、シクロプロピルである。

【0025】

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

10

【0026】

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

【0027】

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

20

【0028】

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

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

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

30

第三世代：バロフロキサシン、グレパフロキサシン、レボフロキサシン、バズフロキサシン、スパルフロキサシン、テマフロキサシ、トスフロキサシン

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

開発中：ガレノキサシン、デラフロキサシン

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

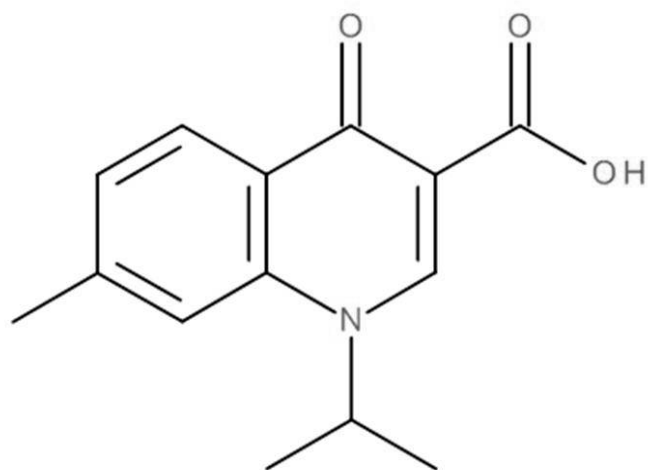
【0029】

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

40

【0030】

【化 3】

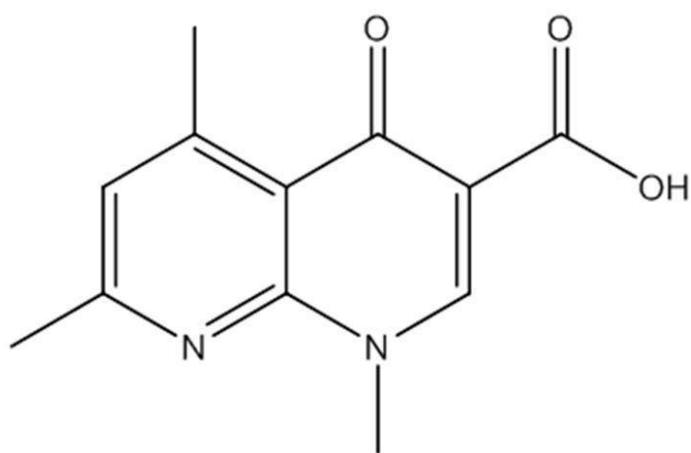


10

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

【 0 0 3 1 】

【化 4】



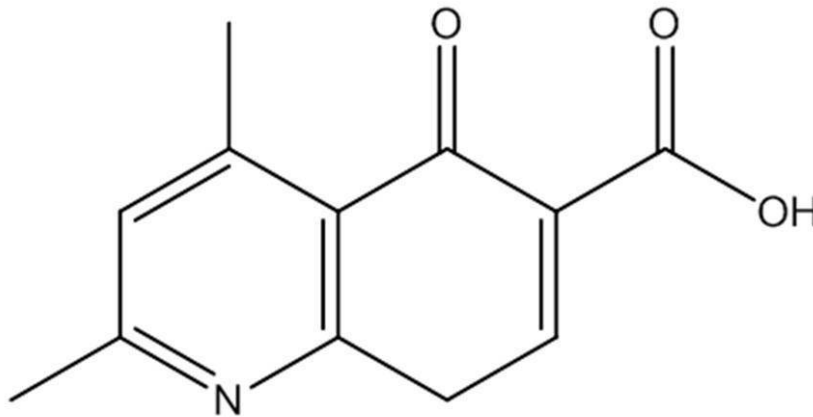
20

30

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

【 0 0 3 2 】

【化 5】



2, 4-ジメチル-5-オキソ-5, 8-ジヒドロキノリン-6-カルボン酸

【0033】

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

【0034】

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

【0035】

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

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

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

【0036】

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

【0037】

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

【0038】

本発明によるナリジクス酸もしくは式(II)の化合物またはそれらの医薬上許容される塩は、ブドウ膜炎；ドライアイ；例えばアレルギー性結膜炎、ウイルス性結膜炎、細菌性結膜炎および角結膜炎などの結膜炎；ARM D；CNVM；CME；ERM；黄斑円孔；糖尿病性網膜症を含む網膜症を治療するため；ならびに眼科手術の補助療法として使用される。

【0039】

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

【0040】

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

【0041】

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

【0042】

ナリジクス酸、式（II）のアナログまたは医薬上許容される塩は、患者にさらにまた別の治療薬が、またはまた別の治療薬と併用して投与される場合に本発明によって使用されてよいが、このとき治療薬は、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もしくはFGFのモジュレーター、例えばザクティマ；眼使用のために調製し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；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；抗生物質、例えば抗菌剤、抗ウイルス剤および抗真菌剤、例えばバクタラシン（bacitracin）、クロラムフェニコール、シプロフロキサシン、フシジン酸、ゲンタマイシン、レボフロキサシン、ネオマイシン単独ならびにポリミキシンおよびグラミシジン、プロパミド、ジプロモプロパミドとの併用；ならびに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。式（1）の化合物もしくはその塩は、さらにレーザー光凝固療法前、療法中または療法後に投与されてよい。レーザー光凝固療法は、例えば、糖尿病性網膜症および加齢性黄斑変性症の治療において使用される。

【0043】

ナリジクス酸、式（II）のアナログまたはその塩は、抗生物質活性を有する量で、ま

たは抗生物質活性を有していない、もしくは実質的に抗生物質活性を全く有していない量で投与された場合に眼の炎症状態を治療するために使用できる。実質的抗生物質活性を有していないとは、活性薬剤の濃度が眼の感染状態に関係している病原細菌の増殖に臨床的に重要な活性を有していないであろうことを意味する。感受性の細菌菌株に対しては、これはおよそ $1 \mu\text{g} / \text{ml}$ であろう。

【0044】

本明細書に記載した化合物は、眼の炎症を治療するための抗炎症剤として使用できる。一部の 경우에는、上述した眼の炎症もしくは眼疾患には眼の微生物感染症が付随して起こることがある。そのような感染症は、真菌性、ウイルス性もしくは細菌性の場合がある。ナリジクス酸、式 (II) のアナログもしくはそれらの塩は、微生物感染症を伴う場合にも伴わない場合にも眼の炎症を治療するために使用できる。眼の微生物感染症を伴う場合、本発明の化合物は、抗生物質に加えて、または抗生物質と併用して投与されてよい。好ましい抗生物質には、バクチラシン、クロラムフェニコール、シプロフロキサシン、フシジン酸、ゲンタマイシン、レボフロキサシンもしくはネオマイシン単独もしくはポリミキシンおよびグラミシジン、プロパミド、ジプロモプロパミドとの組み合わせが含まれるがそれらに限定されない。

10

【0045】

ナリジクス酸、式 (II) のアナログまたはそれらの塩の眼への投与経路は局所である。これは、局所注射もしくは眼内注射によるものでよい。好ましい送達経路は、例えば眼の表面への投与などの眼への局所投与による。また別の好ましい経路は、眼の構造内への注射によるであろう。

20

【0046】

ナリジクス酸、式 (II) のアナログまたはそれらの医薬上許容される塩の眼科用医薬組成物は、本発明のまた別の態様である。眼内注射のために適切な注射用組成物は、典型的には眼への持続的送達を可能にできる薬物の溶液もしくは微細粒子懸濁液を含んでいる。製剤は、通常は水性であり、一般には可溶化強化剤、例えばポリビニルアルコール、Tween 80 ソルトール、クレモフォアおよびシクロデキストリンを含んでいてよいがそれらに限定されない。これらの可溶化強化剤は、組み合わせて使用されてよい。製剤の pH は、典型的には、硝子体内製剤のために許容されると見なされるであろう 3 ~ 8 の範囲内にあってよい。許容できる pH を達成するために、時々緩衝系が使用される。これらには、クエン酸塩およびリン酸塩をベースとする緩衝系が含まれるがそれらに限定されない。硝子体内製剤の張性は、典型的には $250 \sim 360 \text{ mOsm} / \text{kg}$ であろう望ましい範囲内に留まるように調整されてよい。張性の調整は、例えば塩化ナトリウムの添加によって達成されてよい。典型的には、硝子体内製剤は、単回使用のための無菌製造によって生成される。保存された製剤、例えばベンゾイルアルコールなどの保存料を含有する製剤を使用できる。注射液の総量は、通常は、眼の硝子体液の量を有意に増加させることに起因する損傷を回避するために注射 1 回につき 0.1 ml 以下であるように限定されるであろう。本発明の組成物中の活性薬剤の用量は、状態の性質および重症度、患者の年齢および状態ならびに当業者には公知の他の因子に依存するであろう。典型的な用量は、それ以上の投与を行わない単回注射として、または複数回注射の何れかで投与される $0.001 \sim 10 \text{ mg}$ である。典型的には、複数回の注射は、週 1 回の最高頻度で与えられる。

30

40

【0047】

局所製剤は、水溶液 (点眼剤)、非水溶液 (眼軟膏) または微粒子懸濁液の何れかであってよい。そのような製剤は、典型的には当業者には周知の方法で作成される。本発明の化合物を局所送達するために好ましい眼科製剤は保存料を含まないが、保存料が使用されてもよい。典型的な保存料には、例えば塩化ベンジルアルコニウムもしくは塩化ベンゼトニウムなどの第 4 級アンモニウム化合物；例えば酢酸フェニル水銀もしくは硝酸フェニル水銀などの有機水銀化合物；例えばメチルパラベン、エチルパラベンなどのパラヒドロキシ安息香酸塩；およびクロロブタノールが含まれる。防腐剤は、さらに角膜上皮透過性を増加させる、およびさらに眼バイオアベイラビリティを増加させる有益な作用を有する可

50

能性がある透過強化剤としても機能できる。張性および pH は、局所的眼科製剤の重要な特徴である。現実の实践では、眼は顕著な不快感を伴わずに 0.6 ~ 2 % の塩化ナトリウムと等価のある範囲の浸透圧値を忍容できることが見いだされている。局所眼科製剤では、EDTA もしくは EDTA の塩は、張性を調節するため、さらに防腐作用を提供するために使用されることが多い。好ましい製剤は、流涙および患者の不快感を最小限に抑えながら涙管の生理学的 pH (pH 6.5 ~ 7.5) に近い pH を有する。しかし低 pH は、高 pH 範囲よりも良好に忍容されるので、許容できる pH 範囲は pH 4 ~ 7.5 になるであろう。局所眼科製剤に加えてよい他の作用物質には、粘度調整剤、例えば製剤の粘度を増加させるポリビニルアルコール (PVA)、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMA) が含まれる。これは、排出速度を最小限に抑え、角膜接触時間を増加させるという利点を有する。

【0048】

本発明の組成物中の活性薬剤の用量は、状態の性質および重症度、患者の年齢および状態ならびに当業者には公知の他の因子に依存するであろう。典型的な用量は、1日1 ~ 3回投与される 0.001 ~ 100 mg、例えば1日1 ~ 3回投与される 0.1 ~ 10 mg である。

【0049】

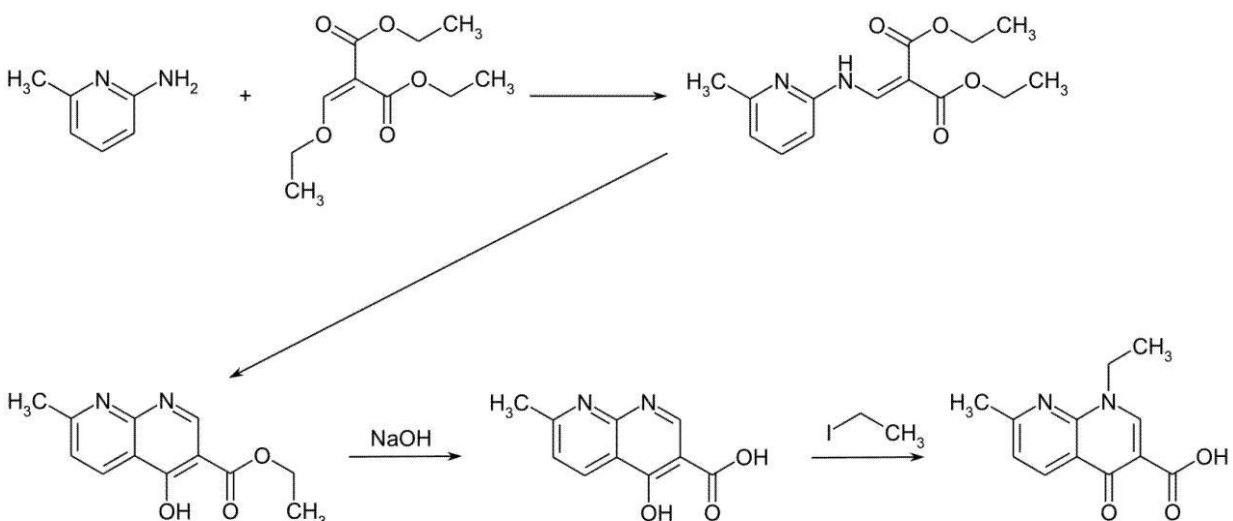
組成物は、1種以上のステロイド剤および/または別の治療薬をさらに含んでもよい。典型的には、ナリジクス酸もしくは式 (II) の化合物またはそれらの医薬上許容される塩および1種以上のステロイド剤を含む組成物は、本製剤の 0.001 % ~ 5 % (w t / w t) の範囲内のステロイド剤を含むことになる。好ましくは、ステロイド剤は通常、上述の本発明の化合物の相乗作用があるために製剤の 1 % (w t / w t) 未満の治療量以下の用量で存在するが、特定用量は使用される特定のステロイド剤に依存することになる。例えば、ナリジクス酸が使用される場合、ナリジクス酸は、本組成物内に製剤の 0.001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

【0050】

ナリジクス酸は、一般には、例えば式 (II) などのナリジクス酸アナログの合成を可能にするいくつかの修飾に適した多段階合成経路を通して調製される。

【0051】

【化6】



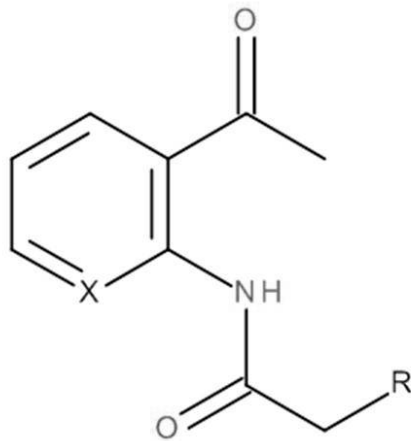
【0052】

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

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

【 0 0 5 3 】

【 化 7 】



(III)

10

20

【 0 0 5 4 】

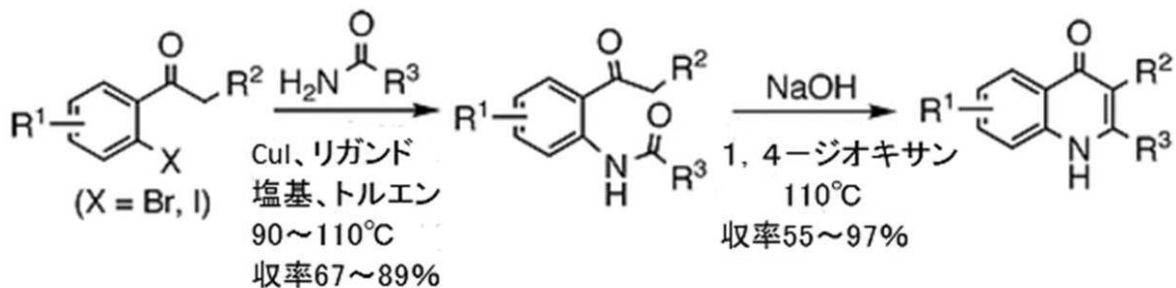
(式中、R は当業者に公知の任意の適切な基であり、X は C H または N である)

【 0 0 5 5 】

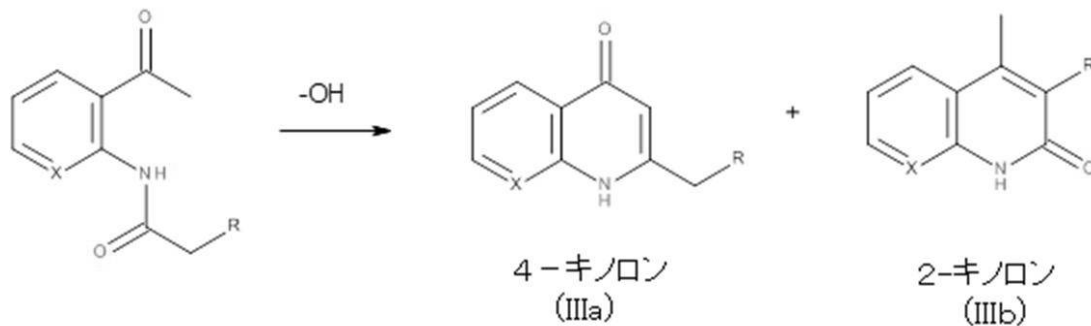
出発物質は、次に C a m p s 環化を通して環化されて一般式 (I I I a) および (I I I b) を生じさせる。

【 0 0 5 6 】

【 化 8 】



30



40

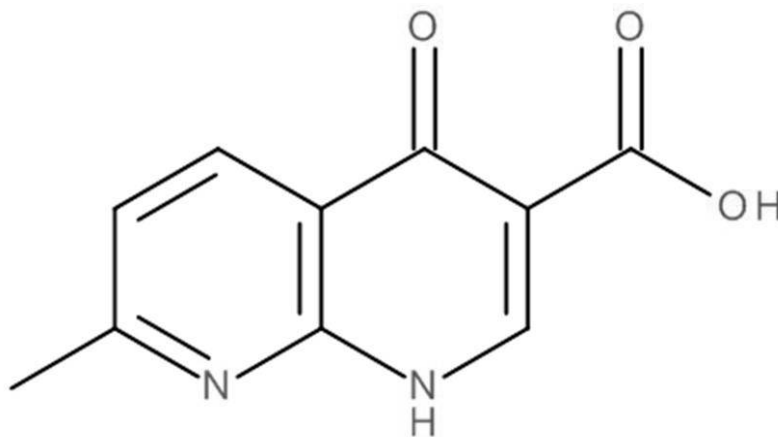
【 0 0 5 7 】

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

【 0 0 5 8 】

50

【化 9】



7-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

【0059】

式 (I I) の化合物またはそれらの医薬上許容される塩の抗炎症活性は、ヒトマスト細胞からのヒスタミンもしくは PDG_2 の放出を阻害する能力またはアネキシン - A 1 の放出を促進する能力を評価することによって決定できる。

【0060】

以下の実施例では本発明を具体的に例示する。

実施例

【0061】

実施例 1 : ナリジクス酸によるヒトマスト細胞からのヒスタミン放出の阻害

手順 : ヒト由来索状組織マスト細胞は下記の方法を使用して培養した。市販で入手できる $CD34^+$ 幹細胞は、 100 ng/ml のヒト SCF 、 50 ng/ml の $IL-6$ および 1 ng/ml の $IL-3$ ならびに $100\text{ }\mu\text{g/ml}$ のペニシリン/ストレプトマイシン (Peprotech 社、英国ロンドン) が補給された $StemSpan$ ($StemCell Technologies$ 社、フランス国グルノーブル) 無血清培地中で 2 週間培養した。8 週間後、細胞は 10% の FCS を含む $StemSpan$ 中で培養した。細胞を毎週新規な培地中へ継代させた。マスト細胞形態の顕微鏡検査、 c -キットおよび $FcR1$ 染色 ($FACS$ による) によって確認後に細胞を 11 ~ 18 週間にわたる実験に使用した。薬物作用を評価するために、ナリジクス酸は、10% の FCS 培地中で培養した 2×10^5 個の $CDMC$ (索状組織由来マスト細胞) のアリコートとともに 5 分間インキュベートした。

【0062】

ヒスタミン放出の測定

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

【0063】

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

【0064】

実施例 2 : ナリジクス酸によるヒトマスト細胞からのプロスタグランジン D_2 放出の阻害

ヒト索状組織由来マスト細胞は、実施例 1 に記載した方法を使用して培養した。

【0065】

P G D₂ 放出の測定

市販で入手できる酵素イムノアッセイ (C a y m a n C h e m i c a l 社、米国ミシガン州) を使用して、上清中に放出された P G D₂ を検出および定量した。アッセイは製造業者の標準手順にしたがって実施した。提供された試薬を使用して 78 ~ 10, 000 p g / m l の範囲にわたる P G D₂ の標準曲線を調製し、次に 60 分間以内にマイクロプレートリーダーで光学密度を (405 n m で) 読み取った。

【0066】

これらの実験からの結果は図 2 に示した。データは、ナリジクス酸による炎症性プロスタノイド P G D₂ の用量依存性阻害を具体的に例示する。

【0067】

実施例 3 : ナリジクス酸は、ヒトマスト細胞からのアネキシン - A 1 (A n x - A 1) の放出を促進する

ヒト索状組織由来マスト細胞は、実施例 1 に記載した方法を使用して培養した。

馴化培地中の A n x - A 1 タンパク質レベルは、E L I S A によって決定した。すなわち、96 ウェルの平底 E L I S A プレート (G r e i n e r 社、英国グロスターシャー) は、重炭酸緩衝液 (p H 9 . 6) 中の 1 μ g の抗 A n x - A 1 m A b 1 B を用いてコーティングし、4 で一晩インキュベートした。重炭酸緩衝液中で洗浄した後、コーティングされていない可能性がある部位は室温で 1 時間にわたり 1 % の B S A を含有する 100 μ L の P B S を用いてブロックした。サンプルアリコート (100 μ L) もしくは A n x - A 1 標準溶液 (P B S 中の 0 . 1 % の T w e e n - 20 中で調製した; 濃度は 10 ~ 0 . 001 μ g / m l の範囲にわたる) を 37 で 1 時間加えた。P B S / T w e e n - 20 中での徹底的な洗浄後、100 μ L のポリクロナルウサギ抗ヒト A n x - A 1 血清 (Z y m e d、I n v i t r o g e n 社、英国ペイズリー; P B S / T w e e n - 20 中で 1 : 1000 の希釈率) をアルカリホスファターゼ (1 : 1000; S i g m a 社) に共役結合したロバ抗ウサギ I g G とのインキュベーション前に加えた (37 で 1 時間)。100 μ L の p - ニトロフェニルホスフェート (重炭酸緩衝液中で 1 m g / m l、p H 9 . 6) の添加によって発色させた。吸光度はマイクロプレートリーダー (T i t e r t e k (商標)、オーストリア国ウィーン) 内で (620 n m の参照フィルターを用いて) 405 n m で読み取った。試験サンプル中の A n x - A 1 濃度は、標準曲線に対して読み取って n g / m l として表示した。

【0068】

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

【0069】

実施例 4 : アレルギー性結膜炎のマウスモデル

マウス (B a l b / C 系統) は、ミョウバンと混合した抽出液の後ろ足内への注射によってブタクサ花粉へ感作させた。コントロール群はミョウバン単独で免疫した。各群においてマウス 5 匹を使用した。

【0070】

ブタクサ花粉抽出液を用いた初期免疫の 11 日後、マウスには毎日ブタクサ花粉を用いて眼への投与 (150 m g / m l の抗原) により抗原投与し、リン酸緩衝食塩液 (P B S、コントロール) もしくは 40 μ L の 2 % ナリジクス酸溶液どちらかを用いて 1 日 2 回 (ブタクサ花粉を用いた抗原投与の前および後に) 投与した。全ての投与は左眼に実施し、右眼はコントロールとして機能させた。

【0071】

結膜炎は、ブタクサ抗原の第 10 日の最終投与の 1 時間後に評価した。結膜炎の発症の評価は、下記の表 (表 1) に示した臨床スケールを使用して顕微鏡検査により実施した。この評価は、動物に対する投与手順を知らされていないオペレーターによって実施された

10

20

30

40

50

。

【 0 0 7 2 】

【 表 1 】

表 1 : マウス結膜炎モデルについての臨床スコア付けシステム

組織	症状	スコア			
		0	1	2	3
結膜炎	充血	非存在 (コントロールと同一)	一部もしくは淡い	中等度 (容易に検出可能)	重度
	浮腫	非存在 (コントロールと同一)	最小であるが右眼と は異なる	明白な腫脹	重度
眼瞼	充血	非存在 (コントロールと同一)	一部もしくは淡い	中等度 (容易に検出可能)	重度
	浮腫	非存在 (コントロールと同一)	最小であるが右眼と は異なる	明白な腫脹	眼を開くこと ができない
表面	粘液	非存在 (コントロールと同一)	線維	斑点	重度
	涙液	非存在 (コントロールと同一)	薄い膜	キラキラ輝く	流涙

10

20

【 0 0 7 3 】

各群の臨床スコアは、適用された D u n n s 多重比較試験補正を伴うノンパラメトリックのクルスカル・ワリス検定を使用して統計学的に比較した (図 4)。臨床スコアの評価は、ナリジクス酸を用いた処置は結膜炎の発生の有意な減衰を生じさせたが、免疫した未処置動物群だけが非免疫コントロール群とは異なる疾患の臨床徴候を提示したことを示した。

30

【 0 0 7 4 】

さらに、結膜の切片の組織学的分析を使用して、炎症過程の重要な尺度である組織内へ移動する好酸球の数を評価した。非免疫 P B S 処置 (コントロール) 動物からの組織中で移動性細胞は観察されなかったが、他方 P B S 処置で処置された免疫動物からの組織中では移動性好酸球が全動物からの切片中で見られた (平均 3.75 ± 0.48 S E M (標準誤差))。ナリジクス酸を用いた処置は、結膜組織中での移動性好酸球が存在しないという観察所見を生じさせたが、これはコントロールに比較して高度に有意な減少であった ($p < 0.001$)。さらに構造上の変化を評価するための結膜組織の組織学的検査は、非免疫抗原投与群における正常な明確に規則的で分極した上皮表面を明らかにした。他方、ブタクサを用いる反復抗原投与およびビヒクル (P B S) 処置は、好酸球および多形核白血球を含むがそれらに限定されない多数の浸潤性細胞を含むほとんど崩壊した細胞構造を含む、結膜炎に特徴的な明白な変化を生じさせた。

40

【 0 0 7 5 】

これらの観察所見は、アレルギー性結膜炎のマウスモデルにおいて局所投与されたナリジクス酸の活性を証明している。

【 0 0 7 6 】

実施例 5 : エンドトキシン誘導性ブドウ膜炎のマウスモデル

ブドウ膜炎に対する潜在的治療としての局所投与されるナリジクス酸の有効性を調査した。実験的ブドウ膜炎は雄性 C 5 7 B L / 6 マウス ($n = 5$ 匹 / 群) において、交互の眼への $0.1 \mu g$ の最終濃度でのビヒクル (リン酸緩衝食塩液) もしくはナリジクス酸と同時に注入されたエンドトキシンのリポ多糖 (L P S、 $0.5 ng/ml$) の硝子体内注射に

50

よって誘導した。他方の眼はコントロールとして作用した。このモデルにおける炎症性応答は、炎症性細胞の浸潤を特徴とし、特に網膜内への好中球の浸潤は動物が処分された時点であるエンドトキシン処置のおよそ15時間後にピークとなる。動物からの網膜を解剖し、単細胞懸濁液中に消化させた。網膜組織からの細胞数は、蛍光活性化セルソーティング (FACS) 分析によって測定した。

【0077】

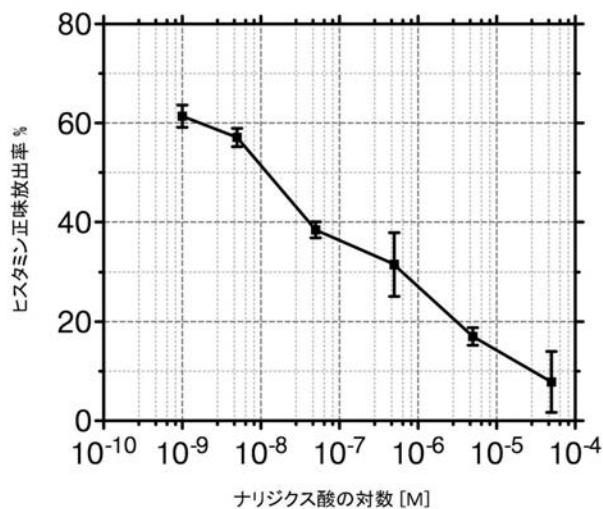
エンドトキシンを用いたブドウ膜炎誘導後の細胞浸潤の分析は、ナリジクス酸を用いた同時処置 (図5における処置群) 後の浸潤性好中球の明白な減少を解明した。

【0078】

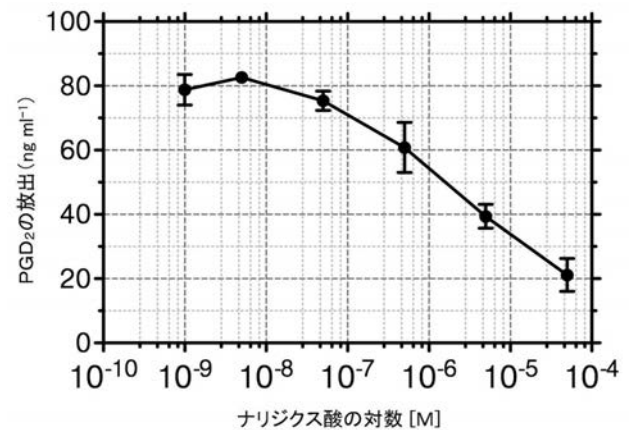
この実験における疾患の重要な要因であるナリジクス酸が好中球浸潤を減衰させる能力は、ナリジクス酸がヒトブドウ膜炎を治療する潜在力の指標である。

10

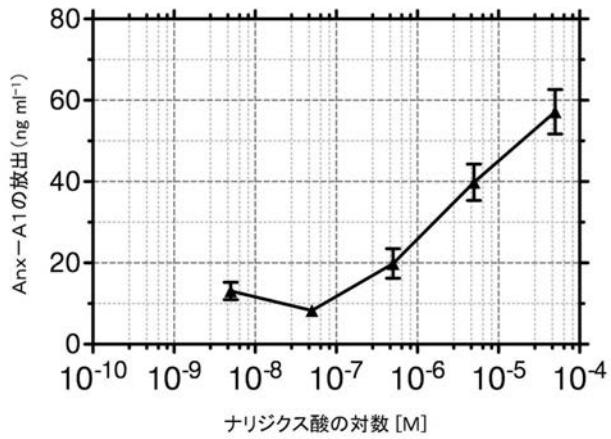
【図1】



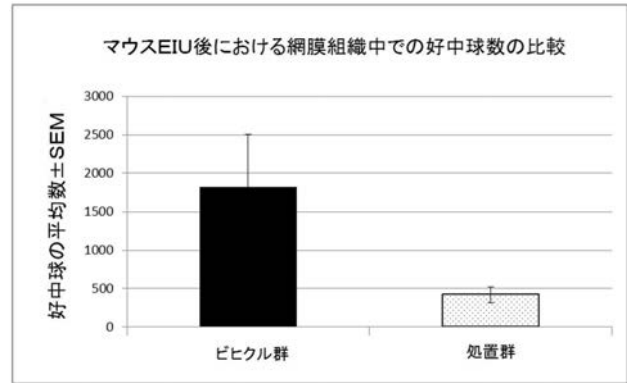
【図2】



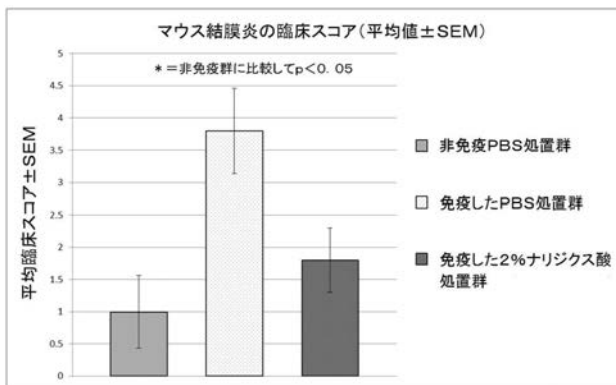
【図 3】



【図 5】



【図 4】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2014/051108

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61P27/02 A61P29/00 A61K45/06 A61K9/00 A61K31/4375
 A61K31/47 A61K31/4709 A61K31/473 A61K31/4741 A61K31/5025
 A61K31/519

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 03/004098 A1 (SUCAMPO AG [CH]; UENO RYUJI [US]) 16 January 2003 (2003-01-16)</p> <p>page 2, lines 6-23 page 14, lines 28-32 page 17, paragraph 1-28 page 18, line 33 - page 20, line 3 examples 1,2 claims</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	<p>1-3,5,6, 10-19, 21,22</p>

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier application or patent but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 May 2014

Date of mailing of the international search report

23/09/2014

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Gradassi, Giulia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/GB2014/051108

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
19(completely); 1-18, 21, 22(partially)

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/ GB2014/ 051108

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 19(completely); 1-18, 21, 22(partially)

Nalidixic acid of formula (I) or a pharmaceutical salt thereof for use in the treatment or prevention of inflammatory ophthalmic diseases by local administration.

2. claims: 20(completely); 1-18, 21, 22(partially)

Nalidixic acid analogue of formula (II) or a pharmaceutical salt thereof for use in the treatment or prevention of inflammatory ophthalmic diseases by local administration, and wherein any embodiment falling within this definition and also pertaining to the earlier invention is considered to fall within invention 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2014/051108

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>GALIN M A ET AL: "Experimental corneal infections. Evaluation of nalidixic acid in proteus and pseudomonas keratitis.", AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY SEP 1968, vol. 66, no. 3, September 1968 (1968-09), pages 447-451, XP008169508, ISSN: 0002-9394</p> <p>page 448, left-hand column, paragraph 2</p> <p>page 448, left-hand column, last line -</p> <p>page 449, left-hand column, paragraph 2</p> <p>page 449, right-hand column, paragraph 4-5</p> <p>-----</p>	<p>1-3,10, 16-19, 21,22</p>
A	<p>WADA TOMOYUKI ET AL: "Immunomodulatory effect of gatifloxacin on mouse peritoneal macrophages in vitro and in models of endotoxin-induced rat conjunctivitis and rabbit bacterial keratitis", OPHTHALMIC RESEARCH, vol. 40, no. 2, 2008, pages 54-60, XP008169524, ISSN: 0030-3747</p> <p>page 59, left-hand column, last paragraph; figures</p> <p>page 59, right-hand column, paragraphs 3,4</p> <p>-----</p>	<p>1-19,21, 22</p>
A	<p>HIRSCHELMANN ROLF ET AL: "Antiinflammatorische Wirkung von Chemotherapeutika und Antibiotika. [Antiinflammatory action of chemotherapeutic agents and antibiotics]", ZEITSCHRIFT FUER DIE GESAMTE INNERE MEDIZIN UND IHRE GRENZGEBIETE, THIEME, LEIPZIG, DE, vol. 28, no. 24, 1 January 1973 (1973-01-01), pages 799-800, XP008169395, ISSN: 0044-2542</p> <p>page 799; tables</p> <p>page 799, left-hand column, paragraph 2 -</p> <p>right-hand column, paragraph 1</p> <p>page 799, right-hand column, paragraphs 3,4</p> <p>page 800, left-hand column, paragraph 1</p> <p>abstract</p> <p>-----</p>	<p>1-19,21, 22</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2014/051108

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03004098	A1	16-01-2003	
		AR 036127 A1	11-08-2004
		CA 2452372 A1	16-01-2003
		CN 1524003 A	25-08-2004
		EP 1406700 A1	14-04-2004
		JP 2005502621 A	27-01-2005
		KR 20040019034 A	04-03-2004
		NZ 530845 A	31-03-2006
		US 2003044452 A1	06-03-2003
		US 2006034892 A1	16-02-2006
		WO 03004098 A1	16-01-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)		A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)		A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)		A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)		A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)		A 6 1 K 31/47	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 31/573 (2006.01)		A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00	

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

(72)発明者 ヴィンター、 ジェレミー ギルバート
イギリス国 エスジー 4 7 エーエス ハートフォードシャー ヒッチン ウェストン フォア
ストリート ベイレイズ グレン

(72)発明者 スコフィン、 ロバート アーサー
イギリス国 シーピー 1 2 イーゼット ケンブリッジシャー ケンブリッジ セント ポールズ
ロード 1 0

F ターム(参考) 4C031 MA10 PA05
4C065 AA04 BB09 CC01 DD02 EE02 HH08 HH09 JJ04 KK02 LL01
PP01
4C084 AA19 MA16 MA58 MA66 NA05 NA14 ZA331 ZA332 ZA361 ZA362
ZB111 ZB112 ZB261 ZB262 ZB331 ZB332 ZB351 ZB352 ZC351 ZC352
ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC29 CB19 DA10 MA01 MA02 MA04
MA16 MA58 MA66 NA05 NA14 ZA33 ZA36 ZB11 ZB26 ZB33
ZB35 ZC35 ZC75