

【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2016-516761(P2016-516761A)

【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2016-507058(P2016-507058)

【国際特許分類】

C 07 D 471/04	(2006.01)
C 07 D 215/56	(2006.01)
C 07 D 215/48	(2006.01)
A 61 K 31/4375	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 9/10	(2006.01)
A 61 P 27/02	(2006.01)
A 61 P 37/08	(2006.01)
A 61 P 31/12	(2006.01)
A 61 P 31/04	(2006.01)
A 61 P 3/10	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 K 31/47	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 K 31/573	(2006.01)
A 61 K 45/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 471/04	1 1 4 A
C 07 D 215/56	C S P
C 07 D 215/48	
A 61 K 31/4375	
A 61 P 29/00	
A 61 P 9/10	
A 61 P 27/02	
A 61 P 37/08	
A 61 P 31/12	
A 61 P 31/04	
A 61 P 3/10	
A 61 P 35/00	
A 61 K 31/47	
A 61 P 43/00	1 2 1
A 61 K 31/573	
A 61 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

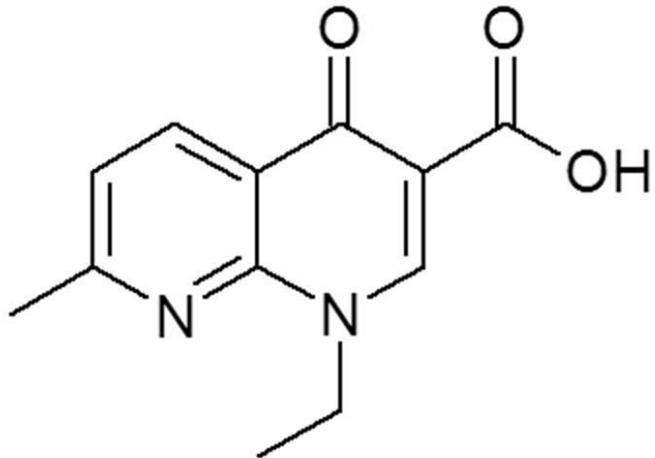
【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

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、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。

## 【請求項 3】

前記眼疾患は、結膜炎である、請求項1または請求項2に記載の、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。

## 【請求項 4】

前記結膜炎は、アレルギー性、ウイルス性もしくは細菌性結膜炎を含む、請求項3に記載の、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。

## 【請求項 5】

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、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。

## 【請求項 6】

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、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。

## 【請求項 7】

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、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。

## 【請求項 8】

前記眼疾患は、加齢性黄斑変性症(ARMD)である、請求項1または請求項2に記載の、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。

## 【請求項 9】

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、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。

## 【請求項 10】

前記眼疾患は、脈絡膜新生血管膜（C N V M）、類囊胞黄斑浮腫（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、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。

【請求項11】

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は、眼への局所投与用に調製される、請求項1～請求項10のいずれか一項に記載の、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。

【請求項12】

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は、眼内注射用に調製される、請求項1～請求項10のいずれか一項に記載の、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。

【請求項13】

前記治療は、1種以上のグルココルチコステロイド剤もまた投与される患者への式（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の投与を含む、請求項1～請求項12のいずれか一項に記載の、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。

【請求項14】

前記グルココルチコステロイド剤が、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ブレドニゾロンを含む、請求項13に記載の、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。

【請求項15】

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、V E G FもしくはF G Fのモジュレーター、眼使用のために調製した非ステロイド性抗炎症薬（N S A I D）、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また投与される患者への式（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の投与を含む、請求項1～請求項14のいずれか一項に記載の、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。

【請求項16】

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15に記載の、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。

【請求項17】

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15に記載の、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。

【請求項18】

前記V E G FもしくはF G Fのモジュレーターは、ザクティマを含む、請求項15に記載の、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。

【請求項19】

前記眼使用のために調製し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、ジクロフェナクまたはケトロラクを含む、請求項15に記載の、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。

【請求項20】

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15に記載の、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。

【請求項21】

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15に記載の、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。

【請求項22】

前記抗ヒスタミン剤は、セチリジン、ロラチジンまたはケトチフェンを含む、請求項15に記載の、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。

【請求項23】

前記サイトカイン／増殖因子調節剤は、シクロスボリンAまたはホスホジエステラーゼ阻害剤を含む、請求項15に記載の、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。

【請求項24】

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8または請求項9に記載の、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。

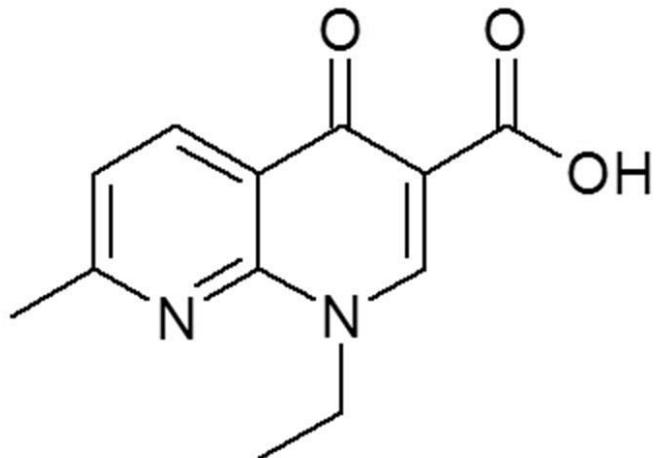
【請求項25】

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、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13から請求項23のいずれか一項に記載の、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。

【請求項26】

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】



(I)

【請求項27】

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26に記載の医薬組成物。

【請求項28】

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26または請求項27に記載の医薬組成物。

【請求項29】

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は、式(I)の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25のいずれか一項に記載の、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。

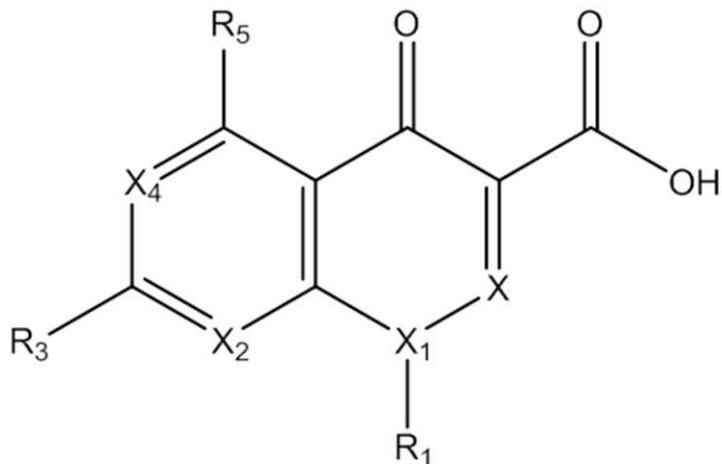
【請求項30】

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は、式(Ⅰ)の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26～請求項28のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項31】

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25のいずれか一項に記載の、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3】



(II)

(式中、

XおよびX<sub>1</sub>は、独立してCHまたはNを表す；

X<sub>2</sub>は、C(R<sub>2</sub>)またはNを表す；

X<sub>4</sub>は、C(R<sub>4</sub>)またはNを表す；

R<sub>1</sub>は、H、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CN、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、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<sub>6</sub>で置換されていてもよい；R<sub>1</sub>は、R<sub>2</sub>とともに環の一部を形成してもよい；

R<sub>2</sub>は、H、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CN、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、アルキル、O-アルキルまたはS-アルキルである；R<sub>2</sub>は、R<sub>1</sub>とともに環の一部を形成してもよい；

R<sub>3</sub>は、H、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CN、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、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<sub>6</sub>で置換されていてもよい；R<sub>3</sub>は、R<sub>4</sub>とともに環の一部を形成してもよい；

R<sub>4</sub>は、H、FまたはO-アルキルである；R<sub>4</sub>は、R<sub>3</sub>とともに環の一部を形成してもよい；

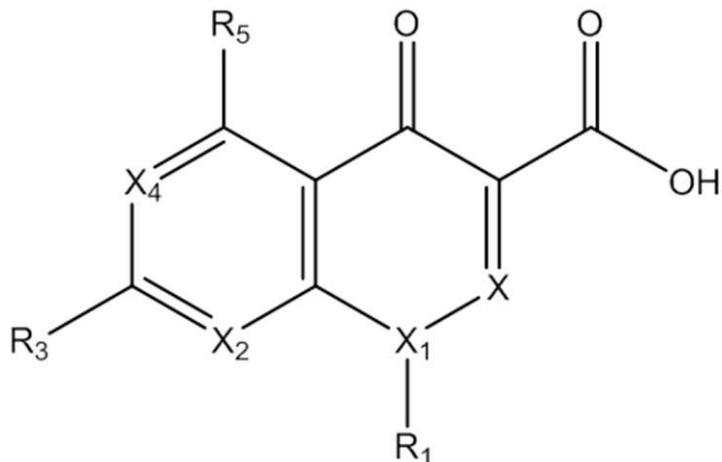
R<sub>5</sub>は、H、F、Cl、アルキル、O-アルキルまたはNH<sub>2</sub>である；

R<sub>6</sub>は、F、アルキル、NH<sub>2</sub>、NH-アルキル、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>またはOHである)

【請求項32】

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26～請求項28のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【化4】



(II)

(式中、

X および X<sub>1</sub> は、独立して C H または N を表す；X<sub>2</sub> は、C (R<sub>2</sub>) または N を表す；X<sub>4</sub> は、C (R<sub>4</sub>) または N を表す；R<sub>1</sub> は、H、C F<sub>3</sub>、C O N H<sub>2</sub>、C N、ハロゲン、N H<sub>2</sub>、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R<sub>6</sub> で置換されていてもよい；R<sub>1</sub> は、R<sub>2</sub> とともに環の一部を形成してもよい；R<sub>2</sub> は、H、C F<sub>3</sub>、C O N H<sub>2</sub>、C N、ハロゲン、N H<sub>2</sub>、アルキル、O - アルキルまたはS - アルキルである；R<sub>2</sub> は、R<sub>1</sub> とともに環の一部を形成してもよい；R<sub>3</sub> は、H、C F<sub>3</sub>、C O N H<sub>2</sub>、C N、ハロゲン、N H<sub>2</sub>、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<sub>6</sub> で置換されていてもよい；R<sub>3</sub> は、R<sub>4</sub> とともに環の一部を形成してもよい；R<sub>4</sub> は、H、F またはO - アルキルである；R<sub>4</sub> は、R<sub>3</sub> とともに環の一部を形成してもよい；R<sub>5</sub> は、H、F、C l、アルキル、O - アルキルまたはN H<sub>2</sub> である；R<sub>6</sub> は、F、アルキル、N H<sub>2</sub>、N H - アルキル、C H<sub>2</sub> N H<sub>2</sub> またはO H である)

【請求項33】

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25、請求項29および請求項31のいずれか一項に記載の、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。

【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の化合物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26、請求項27または請求項30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】0078

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 7 8 】

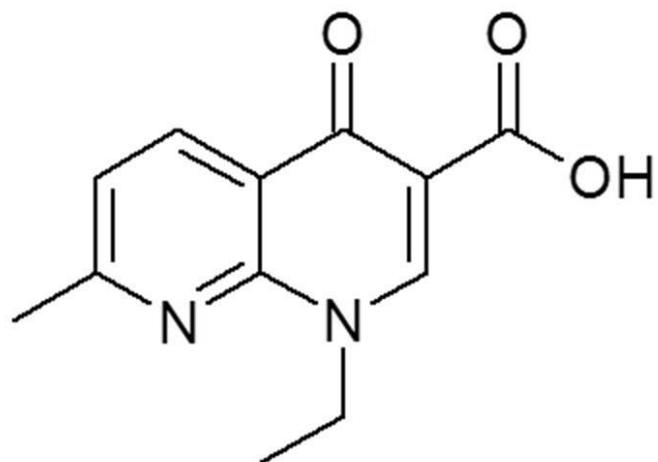
この実験における疾患の重要な要因であるナリジクス酸が好中球浸潤を減衰させる能力は、ナリジクス酸がヒトブドウ膜炎を治療する潜在力の指標である。

### ＜付記＞

< 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 0 】



(I)

< 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、<項1>に記載の使用のための化合物。

〈 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、< 項 1 > または < 項 2 > に記載の使用のための化合物。

〈 項 4 〉

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

5 < 項 >

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、<項1>または<項2>に記載の使用のための化合物。

---

< 項 6 >

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

上頁

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

頂 8

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

化口物。

前記眼疾患は、脈絡膜新生血管膜（CNVM）、類囊胞黄斑浮腫（CME）、網膜上膜（ERM）または黄斑円孔である。<項1>または<項2>に記載の使用のための化合物

。  
< 項 1 0 >

前記化合物は、眼への局所投与用に調製される、< 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 >

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

< 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ブ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、< 項 1 > ~ < 項 1 1 > に記載の使用のための化合物。

< 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、例えばザケティマ；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、例えばメチルブレドニゾロン；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、例えばシクロスボリン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、< 項 1 > ~ < 項 1 2 > のいずれかに記載の使用のための化合物。

< 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、< 項 1 >、< 項 2 >、< 項 7 > または < 項 8 > に記載の使用のための化合物。

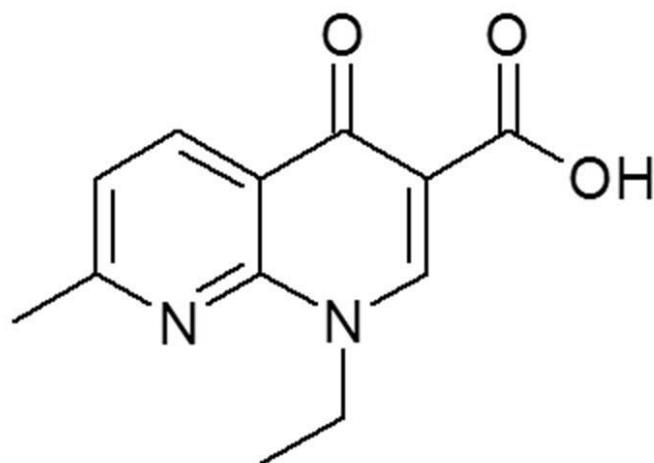
< 項 1 5 >

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、< 項 1 2 > または < 項 1 3 > に記載の使用のための化合物。

< 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 1 1】



(I)

## &lt; 項 1 7 &gt;

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、< 項 1 6 > に記載の使用のための医薬組成物。

## &lt; 項 1 8 &gt;

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、< 項 1 6 > または< 項 1 7 > に記載の医薬組成物。

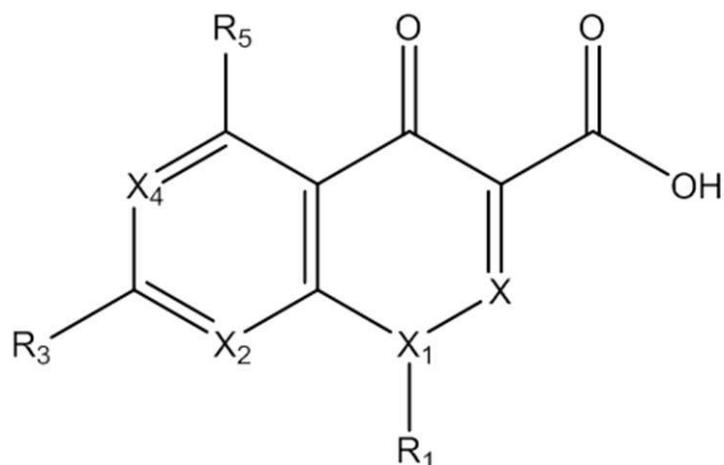
## &lt; 項 1 9 &gt;

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 8 > 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。

## &lt; 項 2 0 &gt;

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、< 項 1 > ~ < 項 1 8 > 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】



(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；

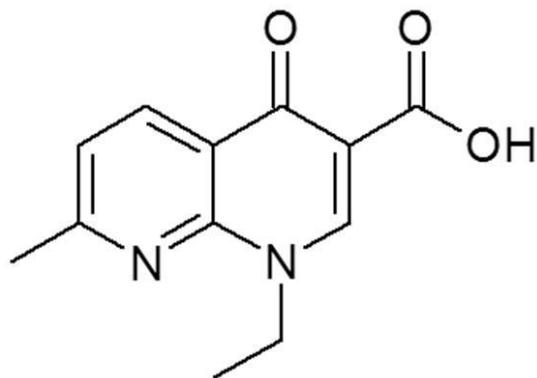
$R_6$  は、 $F$ 、アルキル、 $NH_2$ 、 $NH$ -アルキル、 $CH_2NH_2$  または  $OH$  である)

## &lt; 項 2 1 &gt;

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

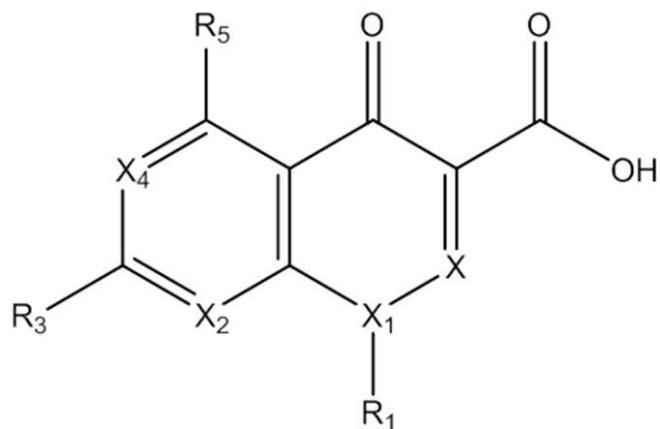
これらの医薬上許容される塩の局所投与によって眼の炎症、ドライアイ障害、病的眼血管新生および/または網膜もしくは網膜下浮腫を特徴とする炎症性眼疾患を治療または予防するための方法。

【化13】



(I)

【化14】



(II)

(式中、

XおよびX<sub>1</sub>は、独立してCHまたはNを表す；

X<sub>2</sub>は、C(R<sub>2</sub>)またはNを表す；

X<sub>4</sub>は、C(R<sub>4</sub>)またはNを表す；

R<sub>1</sub>は、H、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CN、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、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<sub>6</sub>で置換されていてもよい；R<sub>1</sub>は、R<sub>2</sub>とともに環の一部を形成してもよい；

R<sub>2</sub>は、H、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CN、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、アルキル、O-アルキルまたはS-アルキルである；R<sub>2</sub>は、R<sub>1</sub>とともに環の一部を形成してもよい；

R<sub>3</sub>は、H、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CN、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、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<sub>6</sub>で置換されていてもよい；R<sub>3</sub>は、R<sub>4</sub>とともに環の一部を形成してもよい；

R<sub>4</sub>は、H、FまたはO-アルキルである；R<sub>4</sub>は、R<sub>3</sub>とともに環の一部を形成してもよい；

R<sub>5</sub> は、 H、 F、 C<sub>1</sub>、 アルキル、 O - アルキルまたは NH<sub>2</sub> である；

R<sub>6</sub> は、 F、 アルキル、 NH<sub>2</sub>、 NH - アルキル、 CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> または OH である）

< 項 2 2 >

( 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 2 1 > 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。