

【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】令和 2 年 10 月 1 日 (2020.10.1)

【公開番号】特開 2020-114847 (P2020-114847A)

【公開日】令和 2 年 7 月 30 日 (2020.7.30)

【年通号数】公開・登録公報 2020-030

【出願番号】特願 2020-54620 (P2020-54620)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/04	(2006.01)
A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 K	31/5575	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7115	(2006.01)
A 6 1 K	31/712	(2006.01)
A 6 1 K	31/7125	(2006.01)
A 6 1 K	31/575	(2006.01)
A 6 1 K	31/498	(2006.01)
A 6 1 K	31/353	(2006.01)
A 6 1 K	31/167	(2006.01)
A 6 1 K	31/192	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	38/08	(2019.01)
A 6 1 K	38/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/54	(2017.01)
A 6 1 K	9/14	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2017.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)
C 0 7 K	7/06	(2006.01)
C 0 7 K	7/08	(2006.01)

【F I】

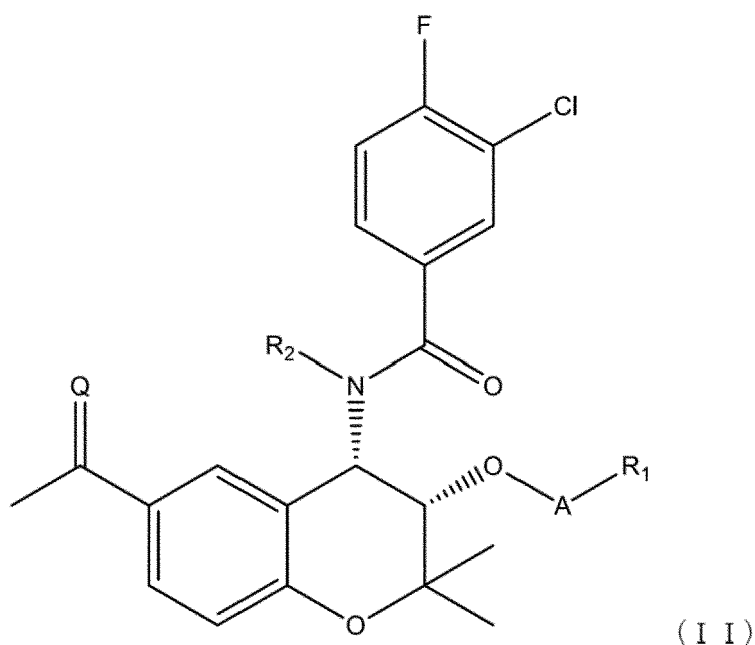
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	27/02	Z N A
A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	35/00	

A 6 1 P	27/04	
A 6 1 K	45/06	
A 6 1 K	31/5575	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/7115	
A 6 1 K	31/712	
A 6 1 K	31/7125	
A 6 1 K	31/575	
A 6 1 K	31/498	
A 6 1 K	31/353	
A 6 1 K	31/167	
A 6 1 K	31/192	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	38/08	
A 6 1 K	38/10	
A 6 1 K	47/54	
A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K	47/34	
C 1 2 N	15/113	Z
C 0 7 K	7/06	
C 0 7 K	7/08	

【手続補正書】**【提出日】**令和2年8月20日(2020.8.20)**【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】**

老人性黄斑変性、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、眼線維症、網膜滲漏障害、地図状萎縮、眼の炎症、眼の血管漏出、眼の浮腫、及び眼低酸素症からなる群から選択される眼の傷害に関して対象を治療するための医薬組成物であって、治療的に有効な量の小分子コネキシン 4 3 ヘミチャネル調節剤を含み、前記小分子コネキシン 4 3 ヘミチャネル調節剤は、下記の式 I I

【化 1】



[式中、Q は、O 又は式 $= \text{NHOR}_{43}$ のオキシムであり、式中、 R_{43} は、
 (i) H、 C_{1-4} フルオロアルキル若しくは任意選択的に置換された C_{1-4} アルキル
 、又は

(i i) - A_{300} - R_{300} であり、

A_{300} は、直接結合、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}^*$ 、 $-\text{C}(\text{R}_3)(\text{R}_4)\text{O}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})$
 $\text{O}-\text{C}(\text{R}_3)(\text{R}_4)\text{O}^*$ 、若しくは $-\text{C}(\text{R}_3)(\text{R}_4)\text{OC}(\text{O})\text{O}^*$ であり
 、* と印が付けられた原子は、 R_{300} に直接結合し、

R_3 及び R_4 は、H、フルオロ、 C_{1-4} アルキル若しくは C_{1-4} フルオロアルキル
 から独立に選択され、又は

R_3 及び R_4 は、これらが結合する原子と一緒にシクロプロピル基を形成し、

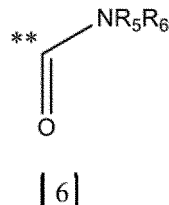
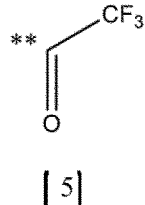
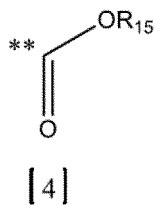
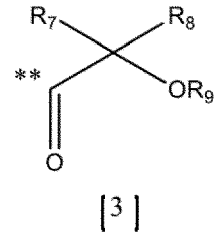
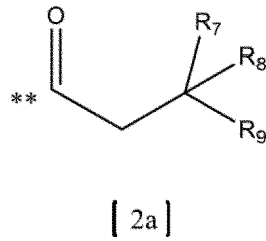
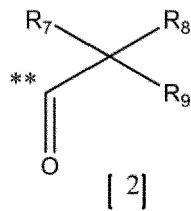
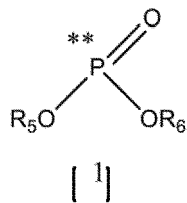
A_{300} は、基 [1]、[2]、[2 A]、[3]、[4]、[5] 又は [6] から選
 択され、

R_2 は、H であり、

A は、直接結合、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}^*$ 、 $-\text{C}(\text{R}_3)(\text{R}_4)\text{O}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}$
 $(\text{R}_3)(\text{R}_4)\text{O}^*$ 、または $-\text{C}(\text{R}_3)(\text{R}_4)\text{OC}(\text{O})\text{O}^*$ であり、* と印
 が付けられた原子は、 R_1 に直接結合し、 R_3 及び R_4 は独立して、H、フルオロ、 C_{1-4}
 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} フルオロアルキルから選択されるか、または R_3 及び R_4
 共に、これらがシクロプロピル基を結合形成する原子、

R_1 は、基 [1]、[2]、[2 A]、[3]、[4]、[5]、または [6] から選
 択され、* * と印が付けられた原子は、A に直接結合し、

【化 2】



R₅ 及び R₆ は各々独立して、H、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 フルオロアルキル、またはベンジルから選択され、

R₇ は独立して、H、C₁ - 4 アルキル、または C₁ - 4 フルオロアルキルから選択され、

R₈ は、

(i) H、C₁ - 4 アルキル、もしくは C₁ - 4 フルオロアルキル、あるいは

(i i) 天然もしくは非天然アルファ - アミノ酸の側鎖、または本明細書に記載されるペプチド、あるいは

(i i i) ビオチンまたはビオチンに化学的に結合することから選択され、

R₉ は、H、- N (R₁₁) (R₁₂)、または - N⁺ (R₁₁) (R₁₂) (R₁₃) X⁻、または - N (R₁₁) C (O) R₁₄ から選択され、

R₁₁、R₁₂、及び R₁₃ は独立して、H、C₁ - 4 アルキル、または C₁ - 4 フルオロアルキルから選択され、

R₁₄ は、H、C₁ - 4 アルキル、または C₁ - 4 フルオロアルキルであり、

R₁₅ は、C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 フルオロアルキルから選択され、

X⁻ は、薬学的に許容されるアニオンである。]

による化合物である、医薬組成物。

【請求項 2】

脈絡膜又は内網膜の炎症について対象を治療するための医薬組成物であって、治療的に有効な量の小分子コネキシン 43 ヘミチャネル調節剤を含み、脈絡膜又は内網膜内の炎症が軽減され、前記小分子コネキシン 43 ヘミチャネル調節剤は、式 I I による化合物である、医薬組成物。

【請求項 3】

老人性黄斑変性は、湿潤型老人性黄斑変性である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

小分子コネキシン 43 ヘミチャネル調節剤は、コネキシン 43 ヘミチャネル活性を阻止、抑制、及び / または減少する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

脈絡毛細管板内皮細胞喪失及び / または脈絡毛細管板脱落が減少される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

脈絡膜炎が軽減される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

脈絡毛細管板内皮細胞喪失が減速されるか、または予防される、請求項 5 又は 6 に記載

の医薬組成物。

【請求項 8】

網膜動脈閉塞または網膜中心静脈閉塞について対象を治療するための医薬組成物であって、治療的に有効な量の小分子コネキシン 4 3 ヘミチャネル調節剤を含み、前記網膜動脈閉塞または網膜中心静脈閉塞が治療され、前記小分子コネキシン 4 3 ヘミチャネル調節剤は、式 I I による化合物である、医薬組成物。

【請求項 9】

小分子コネキシン 4 3 ヘミチャネル調節剤は、局所、全身、非経口、眼内、硝子体内、結膜下、または眼周囲投与によって投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

小分子コネキシン 4 3 ヘミチャネル調節剤は、経口投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記対象は、ヒトである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

小分子コネキシン 4 3 ヘミチャネル調節剤は、経口投与、全身投与、非経口投与、又は眼投与によって投与される、請求項 1 ~ 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

小分子コネキシン 4 3 ヘミチャネル調節剤は、全身投与のために製剤化される、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

小分子コネキシン 4 3 ヘミチャネル調節剤は、経口投与のために製剤化される、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

老人性黄斑変性、臨床的地図状萎縮、慢性黄斑虚血、特発性ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病性黄斑症、糖尿病性網膜症、高血圧性網膜症、脈絡膜血管新生、炎症性脈絡膜血管新生、中心性漿液性網膜脈絡膜症、黄斑部毛細血管拡張症、パターンジストロフィ、網膜下血管新生、網膜下色素上皮、網膜下、網膜内、若しくは網膜前出血を含む眼出血、未熟児の網膜症、又は網膜低酸素症について対象を治療するための医薬組成物であって、治療的に有効な量の小分子コネキシン 4 3 ヘミチャネル調節剤を含み、前記小分子コネキシン 4 3 ヘミチャネル調節剤が、式 I I による化合物である、医薬組成物。

【請求項 16】

インフラマソーム活性が減少する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

対象の眼における血管からの漏出及び / 又は血管破綻を治療するための医薬組成物であって、治療的に有効な量の小分子コネキシン 4 3 ヘミチャネル調節剤を含み、前記血管からの漏出及び / 又は血管破綻が減少され、前記小分子コネキシン 4 3 ヘミチャネル調節剤は、式 I I による化合物である、医薬組成物。

【請求項 18】

対象が、老人性黄斑変性に罹患している、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

対象が、湿潤型老人性黄斑変性に罹患している、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

対象が、糖尿病性網膜症に罹患している、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

対象が、糖尿病性黄斑浮腫に罹患している、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

対象が、網膜灌流障害に罹患している、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

小分子コネキシン４３ヘミチャネル調整剤が、経口、全身、又は眼投与により投与される、請求項１７～２２のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【請求項２４】

小分子コネキシン４３ヘミチャネル調整剤が、経口投与される、請求項２３に記載の医薬組成物。

【請求項２５】

小分子コネキシン４３ヘミチャネル調整剤は、経口、全身、非経口、又は眼投与のために製剤化される、請求項１５に記載の医薬組成物。

【請求項２６】

小分子コネキシン４３ヘミチャネル調整剤は、経口投与のために製剤化される、請求項２５に記載の医薬組成物。

【請求項２７】

小分子コネキシン４３ヘミチャネル調整剤は、望まれないコネキシン４３ヘミチャネルの開口を阻止、抑制、及び／または減少する、請求項１～８のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項２８】

小分子コネキシン４３ヘミチャネル調整剤は、望まれないコネキシン４３ヘミチャネルの開口を阻止、抑制、及び／または減少する、請求項１５に記載の医薬組成物。

【請求項２９】

対象が、ヒトである、請求項１５に記載の医薬組成物。

【請求項３０】

対象が、ヒトである、請求項１５～２２のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【請求項３１】

老人性黄斑変性、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、眼線維症、網膜灌流障害、地図状萎縮、眼の炎症、眼の血管漏出、眼の浮腫、及び眼低酸素症からなる群から選択される眼の障害に関して対象を治療するための医薬組成物であって、インフラマソーム活性を調節するために有効な量の小分子コネキシン４３ヘミチャネル調節剤を含み、前記小分子コネキシン４３ヘミチャネル調節剤は、式ⅠⅠによる化合物である、医薬組成物。

【請求項３２】

インフラマソームは、NLRP３インフラマソームである、請求項３１に記載の医薬組成物。

【請求項３３】

小分子コネキシン４３ヘミチャネル調整剤は、経口、全身、非経口、又は眼投与により投与される、請求項３１又は３２に記載の医薬組成物。

【請求項３４】

小分子コネキシン４３ヘミチャネル調整剤が、経口投与される、請求項３１又は３２に記載の医薬組成物。

【請求項３５】

対象がヒトである、請求項３３に記載の医薬組成物。

【請求項３６】

対象がヒトである、請求項３４に記載の医薬組成物。

【請求項３７】

血管漏出により部分的に特徴付けられる眼の傷害について対象を治療する医薬組成物であって、血管漏出を治療するのに効果的な量の小分子コネキシン４３ヘミチャネル調整剤を含み、前記小分子コネキシン４３ヘミチャネル調節剤は、式ⅠⅠによる化合物である、医薬組成物。

【請求項３８】

小分子コネキシン４３ヘミチャネル調節剤が、経口投与用に製剤されている、請求項３７に記載の医薬組成物。