

【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28年5月19日(2016.5.19)

【公表番号】特表2016-506359(P2016-506359A)

【公表日】平成28年3月3日(2016.3.3)

【年通号数】公開・登録公報2016-013

【出願番号】特願2015-508895(P2015-508895)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/5575	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	11/08	(2006.01)
A 6 1 K	9/72	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/5575
A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	11/08
A 6 1 K	9/72
A 6 1 K	9/08

【誤訳訂正書】

【提出日】平成28年3月23日(2016.3.23)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0005

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0005】

この副作用を取り除くという課題は、ニトロ基を含むさらなる断片を導入すること、すなわち天然のプロスタグラジンE2の誘導体である、ニトロプロストン(nitroproston)と称される11(S),15(S)-ジヒドロキシ-9-ケト-5Z,13E-プロスタジエン酸の1',3'-ジニトログリセリンエステルが得られるプロスタグラジン分子の修飾により、本発明の著者らによって解決された。ニトロプロストンの調製方法および平滑筋の実験におけるその活性のスペクトルは、本発明の著者らによって先のロシア特許第2067094号に記載されている。モルモットの気管の弛緩に対する実験では、天然のプロスタグラジンE2の $0.14 \pm 0.08 \mu\text{mol/L}$ に対して、ニトロプロストンでは $0.007 \pm 0.025 \mu\text{mol/L}$ のEC50値が得られ、これは、天然のプロスタグラジンと比較してニトロプロストンのかなりより有意な活性を実証している。但し、天然のプロスタグラジンE2と同様に、実験動物の平滑筋について収集されたデータにより、ヒトにおける用途のための気管支拡張剤としてのその物質の適合性について結論づけることはできなかった。本著者らは、健康な志願者および気管支喘息を有する患者に対してさらなる研究を行い、ヒトにおける気管支拡張剤としてのニトロプロストンの適用に関する有効性、すなわち顕著な副作用を引き起こさないことを証明した。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0021

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0021】

125mlのトルエンおよび20mlの乾燥アセトンの混合物中に、アルゴン雰囲気下で、1グラム(2.8mmol)のプロスタグランジンE2を絶えず攪拌しながら溶解し、1.46g(14.46mmol)のトリエチルアミンおよび2g(10.47mmol)の塩化パラトルエンスルホニルを連続的に添加し、これを10分間攪拌した。次いで、得られた混合無水物の溶液に、1g(8.2mmol)のジメチルアミノピリジンおよび1.5g(8.24mmol)の1,3-ジニトログリセリンを添加し、得られた混合物を25℃で1時間攪拌した。トリエチルアミン塩酸塩を濾別し、濾液を減圧下で半分になるまで蒸発させ、沈殿したトリエチルアミン塩酸塩の量を再び濾別し、濾液を、200gのシリカゲルL(100~250μm)と共にカラムに入れ、ベンゼン-アセトンの勾配系を用いるカラムで溶離した。生成物を含む画分(TLCで確認)を1つにまとめ、溶媒を減圧下で蒸発させた。995mgのニトロプロストンを、68%の収率で粘性の無色の油として得た。 R_f 0.39(ベンゼン-ジオキサン-酢酸, 40:10:1), [α]_D²⁰ -42.1°($\lambda = 1$, エタノール), 質量スペクトル(m/z): 517(M+H)。質量スペクトル(化学イオン化), (m/z, %): 533(M+NH₃, 69), 516(M, 60), 489(M+H-CO, 40), 471(M+H-NO₂, 29), 426(M-2×NO₂, 100), 409(M-2×NO₂-OH, 69), 391(M-2×NO₂-OH-H₂O, 58), 352(M-(CH₂ONO₂)₂C, 54), 334(M-(CH₂ONO₂)₂COH, 44), 317(M-(CH₂ONO₂)₂COH-H₂O, 86)。IR-スペクトル, (KBr, 薄膜), nm⁻¹: 3400(), 2860-3100(CH), 1750(C=O), 1660(N=O, asym), 1280(N=O, sym), 860(O-N), 980(C-C), 1158, 1102, 1074, 1010, 754, 634。¹H NMR(500MHz, CDCl₃, ppm): 5.59(1H, dd, J = 7.5 Hz, H-14), 5.49(1H, dd, J = 8.5 Hz, H-15), 5.35(3H, m, H-1, H-5, H-6, H-22), 4.74(2H, dd, J = 4 Hz, H-17), 4.56(2H, dd, J = 6 Hz, H-18), 4.03(1H, q, J = 7 Hz, H-15), 3.99(1H, q, J = 8.5 Hz, H-11), 2.67(1H, dd, J = 7 Hz, H-10), 2.34(2H, t, J = 7 Hz, H-2), 2.29(2H, m, H-12, H-10), 2.08(5H, m, H-8, H-3, H-7), 1.67(2H, dq, J = 2 Hz, H-16), 1.52(2H, dm, H-4), 1.31(6H, m, H-17, H-18, H-19), 0.90(3H, t, J = 7 Hz, H-20)。¹³C NMR(500MHz, CDCl₃, ppm): 211,75(C-9), 171,31(C-1), 136,59(C-22), 131,31(C-14), 130,04(C-13), 127,99(C-5), 126,90(C-6), 73,07(C-15), 72,16(C-11), 69,59(C-21または-23), 66,54(C-21または-23), 54,79(C-12), 54,13(C-8), 46,23(C-10), 37,76(C-16), 33,45(C-2), 32,26(C-18), 26,88(C-4), 25,75(C-7), 25,52(C-17), 24,89(C-3), 23,25(C-19), 14,87(C-20)。

【誤訛訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0024

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0024】

白色で非近交系の雄のマウス(体重22±2g)に対して実験を行った。アルコール溶液の形態のニトロプロストンを、215mg/kgの用量を最大50μlで10匹のマウスに腹膜内注射した。対照群(10匹の動物)に同じ体積の純粋なエチルアルコールを注射した。動物の健康監視期間は14日であった。治療指數は、血圧の変化に関するED₂₀(薬理量)に対するLD₅₀値(中毒量)の比として定めた。対照群および実験群において、動物の死亡は観察されなかった。従って、a)アルコール溶液の形態のニトロプロストンは毒性の低い化合物であり、b)ニトロプロストンの治療指數は15000超であるとみなすことができる。