

【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】0 0 0 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 0 5】

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ンジン E 2 の誘導体である、ニトロプロストン (nitroprost) と称される 11 (S), 15 (S) - ジヒドロキシ - 9 - ケト - 5 Z, 13 E - 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ン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 2 0 6 7 0 9 4 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ンジン E 2 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 EC<sub>50</sub> 値が得られ、これは、天然のプロスタグラン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ンジン E 2 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】

125 ml のトルエンおよび 20 ml の乾燥アセトンの混合物中に、アルゴン雰囲気下で、1 g (2.8 mmol) のプロスタグランジン E<sub>2</sub> を絶えず攪拌しながら溶解し、1.46 g (14.46 mmol) のトリエチルアミンおよび 2 g (10.47 mmol) 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、1 g (8.2 mmol) のジメチルアミノピリジンおよび 1.5 g (8.24 mmol) 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 °C 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、200 g のシリカゲル L (100 ~ 250 μm) 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。995 mg 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<sub>f</sub> 0.39 (ベンゼン - ジオキサン - 酢酸, 40 : 10 : 1), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 42.1° (c = 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 + NH<sub>3</sub>, 69), 516 (M, 60), 489 (M + H - CO, 40), 471 (M + H - NO<sub>2</sub>, 29), 426 (M - 2 × NO<sub>2</sub>, 100), 409 (M - 2 × NO<sub>2</sub> - OH, 69), 391 (M - 2 × NO<sub>2</sub> - OH - H<sub>2</sub>O, 58), 352 (M - (CH<sub>2</sub>ONO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C, 54), 334 (M - (CH<sub>2</sub>ONO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COH, 44), 317 (M - (CH<sub>2</sub>ONO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COH - H<sub>2</sub>O, 86)。IR - スペクトル, (KBr, 薄膜), cm<sup>-1</sup>: 3400 (ν<sub>NH</sub>), 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。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 5.59 (1H, dd, J = 7.5 Hz, J = 15 Hz, H-14), 5.49 (1H, dd, J = 8.5 Hz, J = 15 Hz, H-13), 5.35 (3H, m, H-5, H-6, H-22), 4.74 (2H, dd, J = 4 Hz, J = 12.5 Hz, H-21またはH-23), 4.56 (2H, dd, J = 6 Hz, J = 12.5 Hz, H-21またはH-23), 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, J = 18 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, J = 7 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)。<sup>13</sup>C-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 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C-23), 66.54 (C-21またはC-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)。

【誤訳訂正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 ± 2 g) 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、215 mg / kg の用量を最大 50 μl で 10 匹のマウスに腹腔内注射した。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。治療指数は、血圧の変化に関する ED<sub>50</sub> (薬理量) に対する LD<sub>50</sub> 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数は 15000 超であるとみなすことができる。