

【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2月18日(2016.2.18)

【公表番号】特表2015-500880(P2015-500880A)

【公表日】平成27年1月8日(2015.1.8)

【年通号数】公開・登録公報2015-002

【出願番号】特願2014-548825(P2014-548825)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/365 (2006.01)

A 6 1 K 38/21 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/365

A 6 1 K 37/66 G

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【誤訳訂正書】

【提出日】平成27年12月18日(2015.12.18)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

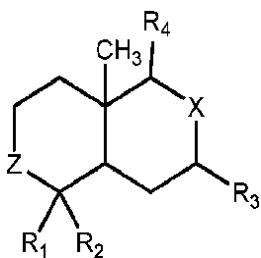
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヒト患者の多発性硬化症を処置するための組み合わせ物であって、該組み合わせ物が、  
インターフェロンおよび式Iの化合物：

【化6】



(I)

またはその薬学的に許容され得る塩、エステル、エーテルもしくはプロドラッグを含み、式中、

R<sub>1</sub>は、水素、アルキルまたはヒドロキシルからなる群より選択され、

R<sub>2</sub>は、ヒドロキシアルキルまたはアルキル-O-L<sub>1</sub>からなる群より選択され、ここで、L<sub>1</sub>は糖質部分であり、

R<sub>3</sub>は、水素またはヒドロキシルからなる群より選択され、

Xは、C(=CH<sub>2</sub>)、CH(OH)、またはスピロオキシラン-2部分からなる群より選択され、

Zは、CH<sub>2</sub>、CH(OH)またはC(=O)からなる群より選択され、

$R_4$  は、必要に応じて置換されている  $L_2$  - アルキルまたは  $L_2$  - アルケニルからなる群より選択され、ここで、 $L_2$  は、必要に応じて置換されている 3 - フラニルまたは 3 - フラ - 3 - エニル部分である、組み合わせ物。

【請求項 2】

前記 インターフェロン（「IFN」）が、精製された天然に存在する IFN、合成 IFN および組換え IFN からなる群より選択される、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 3】

$R_1$  がメチルである、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4】

$R_2$  が、ヒドロキシメチルおよび  $CH_2-O-G1c$  からなる群より選択され；ここで、 $G1c$  はグリコシド形成性グルコース部分である、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

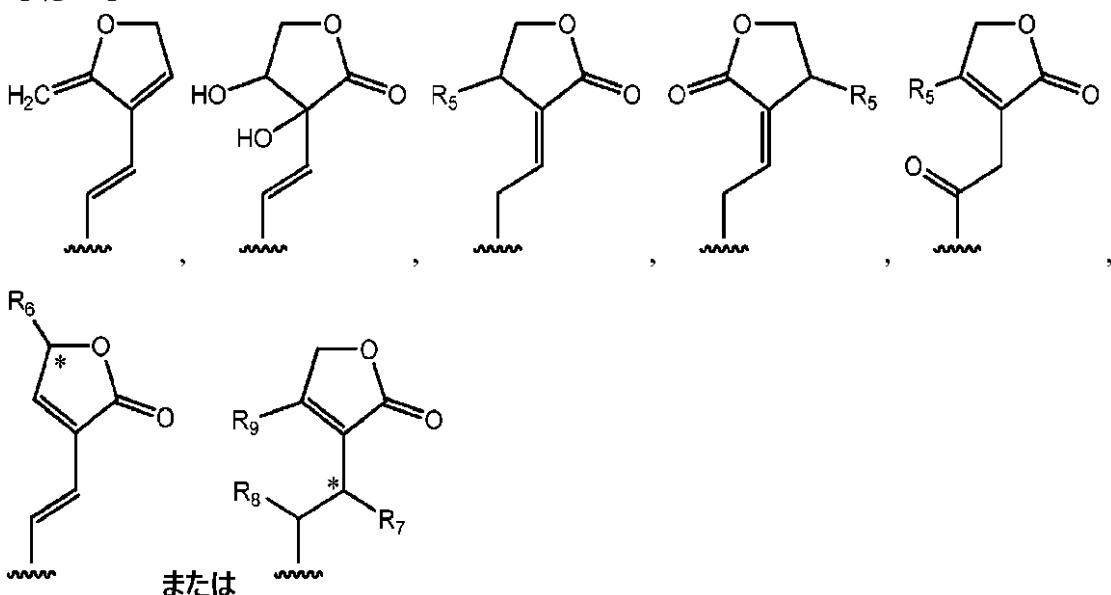
【請求項 5】

$R_4$  が、3 - (3 - フラニル) - プロピル、3 - (3 - フラニル) - プロパ - 1 - エニル、3 - (3 - フラニル) - プロパ - 2 - エニル、3 - (3 - フラ - 3 - エニル) - プロピルまたは3 - (3 - フラ - 3 - エニル) - プロパ - 1 - エニルからなる群より選択され；該 3 - フラニルまたは 3 - フラ - 3 - エニル部分がさらに必要に応じて置換されている、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 6】

$R_4$  が：

【化 7】



からなる群より選択され、式中、

$R_5$  は、水素およびヒドロキシルからなる群より選択され；

$R_6$  および  $R_7$  は、独立して、水素、ヒドロキシルおよびアルキルオキシからなる群より選択されるか；あるいは  $R_6$  および  $R_7$  は、\* で示した炭素原子間の直接単結合によって同時に置き換えられることにより、式(I)の 2 つの单量体分子の二量体を形成しており、

$R_8$  および  $R_9$  は、独立して、水素、ヒドロキシルおよびアルキルオキシからなる群より選択される、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 7】

$R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  または  $R_9$  が、独立してメトキシであり得る、請求項 6 に記載の組み合わせ物。

【請求項 8】

式(I)の化合物が、アンドログラホリド、ネオアンドログラホリド、14 - デオキシア

ンドログラホリド 14 - デオキシ - 11 , 12 - ジデヒドロアンドログラホリド、アンドログラフィシド、アンドログラパニン、14 - デオキシ - 11 - オキソ - アンドログラホリド、14 - デオキシ - 11 - ヒドロキシ - アンドログラホリド、14 - デオキシ - 12 - ヒドロキシ - アンドログラホリド、3 , 14 - ジデオキシアンドログラホリド、3 - オキソ - 14 - デオキシアンドログラホリド、8 , 17 - エポキシ - 14 - デオキシアンドログラホリド、14 - デオキシ - 17 - ヒドロキシアンドログラホリド、12 - ヒドロキシアンドログラホリド、ビスアンドログラホリドA、3 - オキソ - 14 - デオキシ - 11 , 12 - ジデヒドロアンドログラホリド、7 - ヒドロキシ - 14 - デオキシアンドログラホリド、15 - メトキシ - 3 , 19 - ジヒドロキシ - 8 ( 17 ) 11 , 13 - e n t - ラブダ - トリエン - 16 , 15 - オリド、アンドロパノリド、14 - デオキシ - 12 - メトキシ - アンドログラホリド、14 - エピ - アンドログラホリド、19 - ヒドロキシ - e n t - ラブダ - 8 ( 17 ) , 13 - ジエン - 15 , 16 - オリド、3 , 13 , 14 , 19 - テトラヒドロキシ - e n t - ラブダ - 8 ( 17 ) , 11 - ジエン - 16 , 15 - オリド、3 , 19 - ジヒドロキシ - 15 - メトキシ - e n t - ラブダ - 8 ( 17 ) , 11 , 13 - トリエン - 16 , 15 - オリド、および3 , 19 - ジヒドロキシ - e n t - ラブダ - 8 ( 17 ) , 12 - ジエン - 16 , 15 - オリドからなる群より選択される、請求項1に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項9】

前記インターフェロンが1月あたり少なくとも約6MUIの量で施され、前記式Iの化合物が1日あたり少なくとも約50mgの量で施される、請求項1に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項10】

前記インターフェロンが1月あたり約6MUI～約12MUIの量で施され、前記式Iの化合物は1日あたり約50mg～約500mgの量で施される、請求項9に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項11】

前記インターフェロンおよび式Iの化合物が、前記ヒト患者において髓鞘再生がもたらされ、炎症が低減されるのに充分な量と期間で施される、請求項1に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項12】

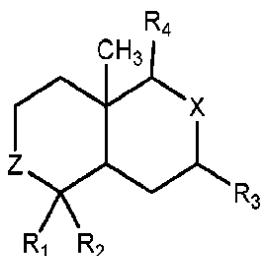
前記式Iの化合物が、前記ヒト患者の体重1キログラムあたり約1mg～約5mgの間の量で施される、請求項9に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項13】

多発性硬化症を有するヒト被験体における疲労を低減するための組み合わせ物であって、該組み合わせ物が：

インターフェロン、および  
式Iの化合物：

#### 【化8】



(I)

またはその薬学的に許容され得る塩、エステル、エーテルもしくはプロドラッグを含み、式中

$R_1$  は、水素、アルキルまたはヒドロキシルからなる群より選択され、

$R_2$  は、ヒドロキシアルキルまたはアルキル-O-L<sub>1</sub> からなる群より選択され、ここで、L<sub>1</sub> は糖質部分であり、

$R_3$  は、水素またはヒドロキシルからなる群より選択され、

X は、C(=CH<sub>2</sub>)、CH(OH)、またはスピロオキシラン-2部分からなる群より選択され、

Z は、CH<sub>2</sub>、CH(OH) または C(=O) からなる群より選択され、

$R_4$  は、必要に応じて置換されている L<sub>2</sub>-アルキルまたは L<sub>2</sub>-アルケニルからなる群より選択され、ここで、L<sub>2</sub> は、必要に応じて置換されている 3-フラニルまたは 3-フラ-3-エニル部分であり、

ここで、該組み合わせ物は、インターフェロンを投与することおよび式Iの化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エステル、エーテルもしくはプロドラッグを投与することからなる方法において使用するためのものであり、該インターフェロンおよび該式Iの化合物が、疲労を低減するのに有効な量で投与されることを特徴とする、組み合わせ物。

#### 【請求項 1 4】

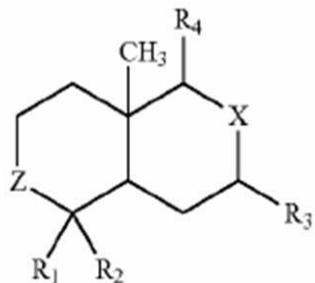
インターフェロンの前記有効量が約 6MUI～約 12MUI の IFN -  であり、式 I の化合物の前記有効量は、前記ヒト被験体の体重 1 キログラムあたり約 1 mg～約 5 mg の間である、請求項 1\_3 に記載の組み合わせ物。

#### 【請求項 1 5】

少なくとも 1 種類の式 I の化合物：

#### 【化 9】

(I)



またはその薬学的に許容され得る塩、エステル、エーテルもしくはプロドラッグを提供することを含む方法であって、式中、

$R_1$  は、水素、アルキルまたはヒドロキシルからなる群より選択され、

$R_2$  は、ヒドロキシアルキルまたはアルキル-O-L<sub>1</sub> からなる群より選択され、ここで、L<sub>1</sub> は糖質部分であり、

$R_3$  は、水素またはヒドロキシルからなる群より選択され、

X は、C(=CH<sub>2</sub>)、CH(OH)、またはスピロオキシラン-2部分からなる群より選択され、

Z は、CH<sub>2</sub>、CH(OH) または C(=O) からなる群より選択され、

$R_4$  は、必要に応じて置換されている L<sub>2</sub>-アルキルまたは L<sub>2</sub>-アルケニルからなる群より選択され、ここで、L<sub>2</sub> は、必要に応じて置換されている 3-フラニルまたは 3-フラ-3-エニル部分である、こと；および

多発性硬化症を有すると診断されたヒト患者を処置することが意図された医薬を該式 I の化合物で製造することであって、該医薬が、インターフェロンと組み合わせて使用されることが意図されており、前記医薬は、多発性硬化症を処置するのに有効な量の前記少なくとも 1 種類の式 I の化合物を有する、方法。

#### 【請求項 1 6】

前記少なくとも 1 種類の式 I の化合物がアンドログラホリドを含む、請求項 1 5 に記載の

方法。

【請求項 1 7】

前記医薬が単位投薬形態にあり、前記多発性硬化症を処置するのに有効な前記量が1日あたり約50mg以上である、請求項1 5に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記多発性硬化症を処置するのに有効な前記量が1日あたり約50mg～約500mgである、請求項1 7に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記多発性硬化症を処置するのに有効な前記量が1日あたり約50mg～約500mgである、請求項1 6に記載の方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0020

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0020】

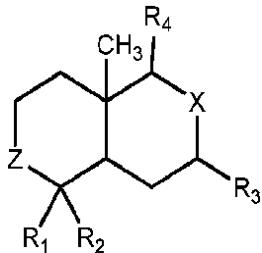
また、本発明の別の目的は、疲労の低減を、それを必要とする被験体において行なう方法であって、本発明の医薬組成物を該被験体に有効量でかつ充分な期間にわたって投与することからなる方法を提供することである。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

インターフェロンをヒト患者に施すことにより該ヒト患者の脱髓疾患を処置するための方法において、改善点が、該ヒト患者に式Iの化合物：

【化6】



(I)

またはその薬学的に許容され得る塩、エステル、エーテルもしくはプロドラッグを投与することを含む方法であって、式中、

$\text{R}_1$ は、水素、アルキルまたはヒドロキシルからなる群より選択され、

$\text{R}_2$ は、ヒドロキシアルキルまたはアルキル-O-L<sub>1</sub>からなる群より選択され、ここで、L<sub>1</sub>は糖質部分であり、

$\text{R}_3$ は、水素またはヒドロキシルからなる群より選択され、

Xは、C(=CH<sub>2</sub>)、CH(OH)、またはスピロオキシラン-2部分からなる群より選択され、

Zは、CH<sub>2</sub>、CH(OH)またはC(=O)からなる群より選択され、

$\text{R}_4$ は、必要に応じて置換されているL<sub>2</sub>-アルキルまたはL<sub>2</sub>-アルケニルからなる群より選択され、ここで、L<sub>2</sub>は、必要に応じて置換されている3-フラニルまたは3-フラ-3-エニル部分である、方法。

(項目 2)

前記脱髓疾患が多発性硬化症を含む、項目1に記載の方法。

(項目 3)

前記 IFN が、精製された天然に存在する IFN、合成 IFN および組換え IFN からなる群より選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

前記 IFN が IFN である、項目 3 に記載の方法。

(項目 5)

R<sub>1</sub> がメチルである、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

R<sub>2</sub> が、ヒドロキシメチルおよび C H<sub>2</sub> - O - G1c からなる群より選択され；ここで、G1c はグリコシド形成性グルコース部分である、項目 1 に記載の方法。

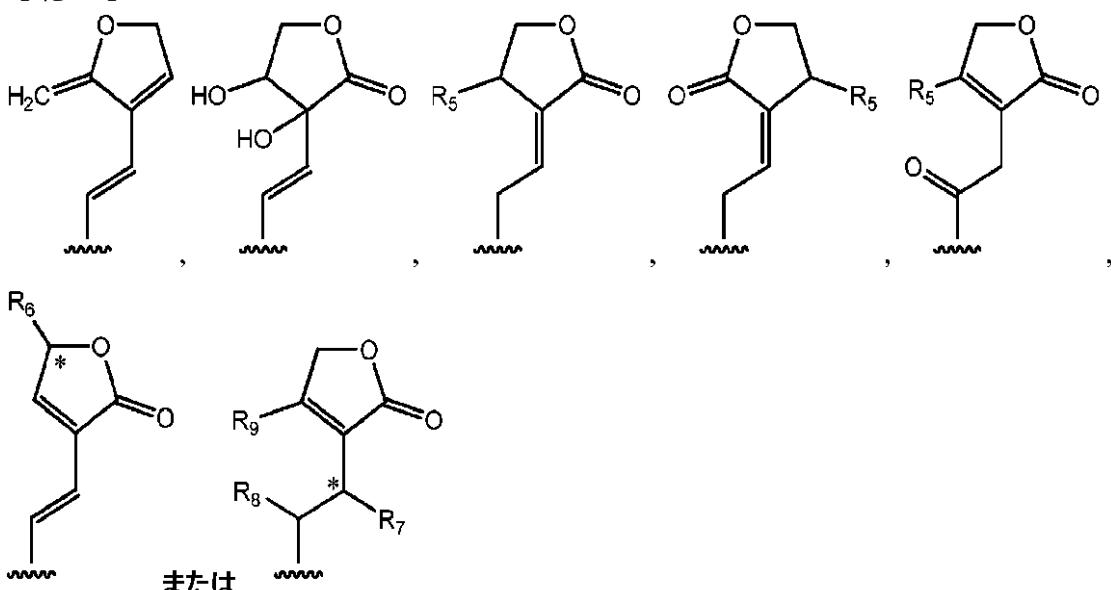
(項目 7)

R<sub>4</sub> が、3 - (3 - フラニル) - プロピル、3 - (3 - フラニル) - プロパ - 1 - エニル、3 - (3 - フラニル) - プロパ - 2 - エニル、3 - (3 - フラ - 3 - エニル) - プロピルまたは3 - (3 - フラ - 3 - エニル) - プロパ - 1 - エニルからなる群より選択され；該3 - フラニル部分または3 - フラ - 3 - エニル部分がさらに必要に応じて置換されている、項目 1 に記載の方法。

(項目 8)

R<sub>4</sub> が：

【化 7】



からなる群より選択され、式中、

R<sub>5</sub> は、水素およびヒドロキシルからなる群より選択され；

R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> は、独立して、水素、ヒドロキシルおよびアルキルオキシからなる群より選択されるか；あるいは R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> は、\*で示した炭素原子間の直接単結合によつて同時に置き換えられることにより、式(I)の2つの单量体分子の二量体を形成しており、

R<sub>8</sub> および R<sub>9</sub> は、独立して、水素、ヒドロキシルおよびアルキルオキシからなる群より選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 9)

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> または R<sub>9</sub> が、独立してメトキシであり得る、項目 1 に記載の方法。

(項目 10)

式(I)の化合物が、アンドログラホリド、ネオアンドログラホリド、14 - デオキシアンドログラホリド 14 - デオキシ - 11, 12 - ジデヒドロアンドログラホリド、アンドログラフィシド、アンドログラパニン、14 - デオキシ - 11 - オキソ - アンドログラ

ホリド、14 - デオキシ - 11 - ヒドロキシ - アンドログラホリド、14 - デオキシ - 12 - ヒドロキシ - アンドログラホリド、3, 14 - ジデオキシアンドログラホリド、3 - オキソ - 14 - デオキシアンドログラホリド、8, 17 - エポキシ - 14 - デオキシアンドログラホリド、14 - デオキシ - 17 - ヒドロキシアンドログラホリド、12 - ヒドロキシアンドログラホリド、ビスアンドログラホリドA、3 - オキソ - 14 - デオキシ - 11, 12 - ジデヒドロアンドログラホリド、7 - ヒドロキシ - 14 - デオキシアンドログラホリド、15 - メトキシ - 3, 19 - ジヒドロキシ - 8(17)11, 13 - ent - ラブダ - トリエン - 16, 15 - オリド、アンドロパノリド、14 - デオキシ - 12 - メトキシ - アンドログラホリド、14 - エピ - アンドログラホリド、19 - ヒドロキシ - ent - ラブダ - 8(17), 13 - ジエン - 15, 16 - オリド、3, 13, 14, 19 - テトラヒドロキシ - ent - ラブダ - 8(17), 11 - ジエン - 16, 15 - オリド、3, 19 - ジヒドロキシ - 15 - メトキシ - ent - ラブダ - 8(17), 11, 13 - トリエン - 16, 15 - オリド、および3, 19 - ジヒドロキシ - ent - ラブダ - 8(17), 12 - ジエン - 16, 15 - オリドからなる群より選択される、項目1に記載の方法。

## (項目11)

前記インターフェロンが1月あたり少なくとも約6MUIの量で施され、前記式Iの化合物が1日あたり少なくとも約50mgの量で施される、項目1に記載の方法。

## (項目12)

前記インターフェロンが1月あたり約6MUI～約12MUIの量で施され、前記式Iの化合物は1日あたり約50mg～約500mgの量で施される、項目11に記載の方法。

## (項目13)

前記インターフェロンおよび式Iの化合物が、前記ヒト患者において髓鞘再生がもたらされ、炎症が低減されるのに充分な量と期間で施される、項目1に記載の方法。

## (項目16)

前記式Iの化合物が、前記ヒト患者の体重1キログラムあたり約1mg～約5mgの間の量で施される、項目11に記載の方法。

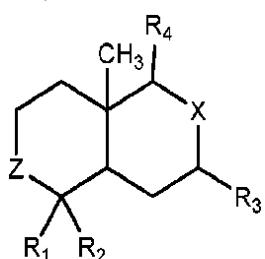
## (項目17)

疲労の低減を、それを必要とするヒト被験体において行なう方法であって、該方法が：

インターフェロンを投与すること、

式Iの化合物：

## 【化8】



(I)

またはその薬学的に許容され得る塩、エステル、エーテルもしくはプロドラッグを投与すること

からなり、式中

R<sub>1</sub>は、水素、アルキルまたはヒドロキシルからなる群より選択され、

R<sub>2</sub>は、ヒドロキシアルキルまたはアルキル-O-L<sub>1</sub>からなる群より選択され、ここで、L<sub>1</sub>は糖質部分であり、

R<sub>3</sub>は、水素またはヒドロキシルからなる群より選択され、

Xは、C(=CH<sub>2</sub>)、CH(OH)、またはスピロオキシラン-2部分からなる群より選択され、

Zは、CH<sub>2</sub>、CH(OH)またはC(=O)からなる群より選択され、

R<sub>4</sub>は、必要に応じて置換されているL<sub>2</sub>-アルキルまたはL<sub>2</sub>-アルケニルからなる群より選択され、ここで、L<sub>2</sub>は、必要に応じて置換されている3-フラニル部分または3-フラ-3-エニル部分であり、

該インターフェロンおよび該式Iの化合物が、疲労を低減するのに有効な量で投与される、方法。

(項目18)

インターフェロンの前記有効量が約6MUI～約12MUIのIFN-であり、式Iの化合物の前記有効量は、前記ヒト被験体の体重1キログラムあたり約1mg～約5mgの間である、項目17に記載の方法。

(項目19)

脱髓疾患有すると診断されたヒト患者の処置における使用が意図される医薬を製造するための少なくとも1種類の式Iの化合物の使用であって、該医薬はインターフェロンと組み合わせて使用することが意図され、該医薬は、該脱髓疾患有を処置するのに有効な量の該少なくとも1種類の式Iの化合物を有する、使用。

(項目20)

前記少なくとも1種類の式Iの化合物がアンドログラホリドを含む、項目番号19に記載の使用。

(項目21)

前記医薬が単位投薬形態にあり、前記脱髓疾患有を処置するのに有効な前記量が1日あたり約50mg以上である、項目番号19に記載の使用。

(項目22)

前記脱髓疾患有を処置するのに有効な前記量が1日あたり約50mg～約500mgである、項目番号21に記載の使用。

(項目23)

前記脱髓疾患有を処置するのに有効な前記量が1日あたり約50mg～約500mgである、項目番号20に記載の使用。

(項目24)

前記脱髓疾患有が多発性硬化症を含む、項目番号20に記載の使用。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0034

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0034】

好ましい実施形態では、式(I)の化合物は、アンドログラホリド、ネオアンドログラホリド、14-デオキシアンドログラホリド 14-デオキシ-11,12-ジデヒドロアンドログラホリド、アンドログラフィシド、アンドログラパニン、14-デオキシ-11-オキソ-アンドログラホリド、14-デオキシ-11-ヒドロキシ-アンドログラホリド、14-デオキシ-12-ヒドロキシ-アンドログラホリド、3,14-ジデオキシアンドログラホリド、3-オキソ-14-デオキシアンドログラホリド、8,17-エポキシ-14-デオキシアンドログラホリド、14-デオキシ-17--ヒドロキシアンドログラホリド、12-ヒドロキシアンドログラホリド、ビスアンドログラホリドA、3-オキソ-14-デオキシ-11,12-ジデヒドロアンドログラホリド、7-ヒドロキシ-14-デオキシアンドログラホリド、15-メトキシ-3,19-ジヒドロキシ-8(17)11,13-ent-ラブダ-トリエン-16,15-オリド、アンドロパノリド、14-デオキシ-12-メトキシ-アンドログラホリド、14-エピ-アンドログラホリド、19-ヒドロキシ-ent-ラブダ-8(17),13-ジエン-15,16-

オリド、3, 13, 14, 19 - テトラヒドロキシ - e n t - ラブダ - 8 ( 17 ) , 11  
 - ジエン - 16, 15 - オリド、3, 19 - ジヒドロキシ - 15 - メトキシ - e n t - ラ  
ブダ - 8 ( 17 ) , 11, 13 - トリエン - 16, 15 - オリド、および3, 19 - ジヒ  
 ドロキシ - e n t - ラブダ - 8 ( 17 ) , 12 - ジエン - 16, 15 - オリドからなる群  
 より選択される。

【誤訳訂正4】

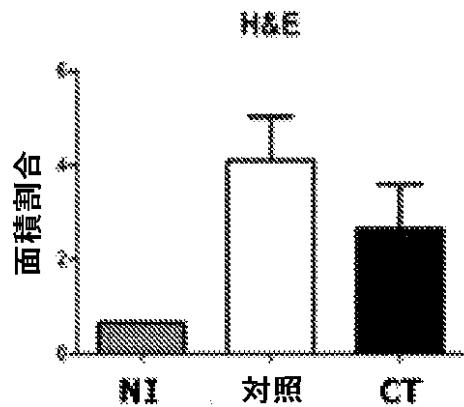
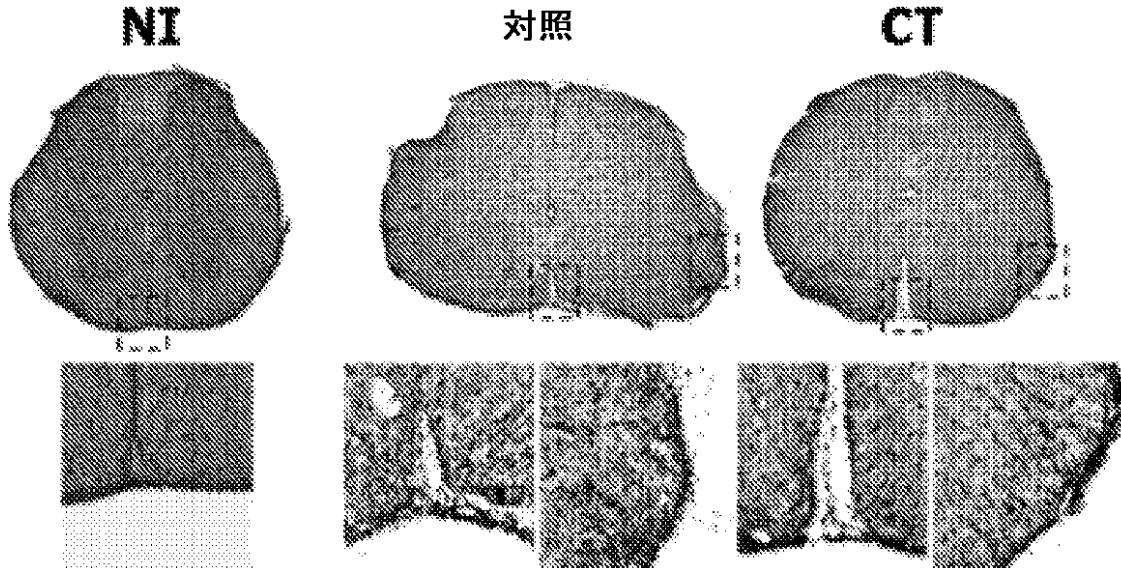
【訂正対象書類名】図面

【訂正対象項目名】図3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【図3】



【誤訳訂正5】

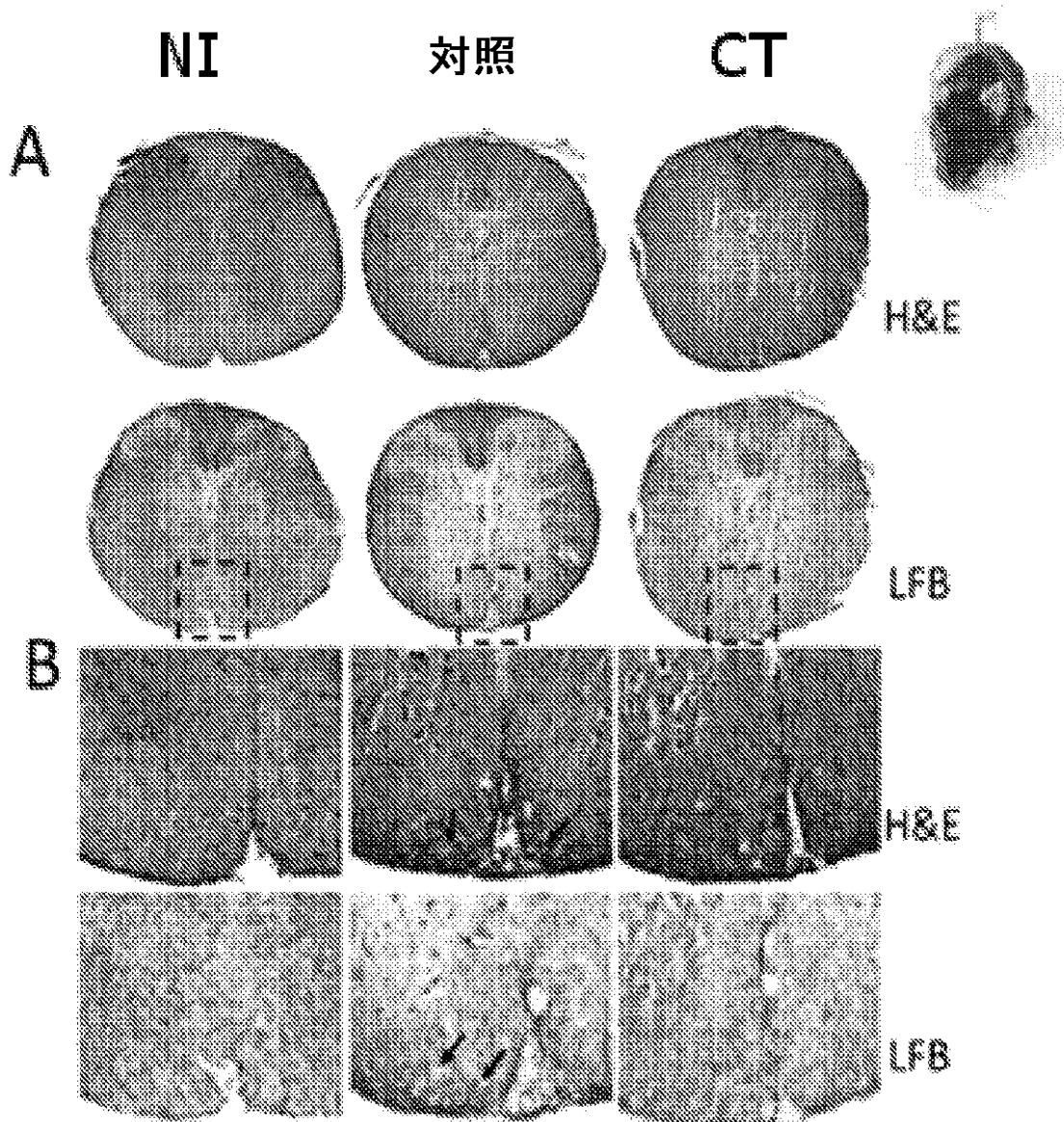
【訂正対象書類名】図面

【訂正対象項目名】図4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【図4】



【誤訛訂正 6】

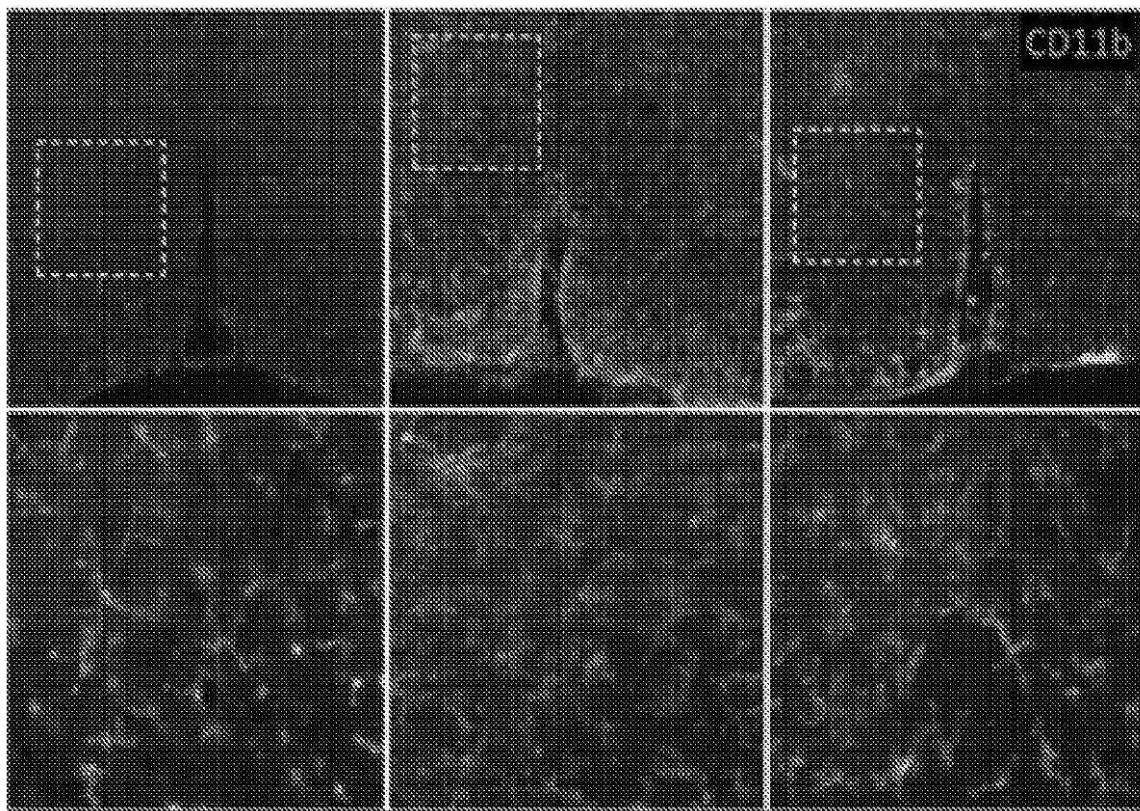
【訂正対象書類名】図面

【訂正対象項目名】図 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【図 5】

**NI****対照****CT**

【誤訛訂正 7】

【訂正対象書類名】図面

【訂正対象項目名】図 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【図 6】

C

