

【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

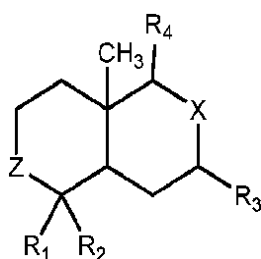
【訂正の内容】

【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、

R₁ 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、

R₂ は、ヒドロキシアルキルまたはアルキル - O - L₁ からなる群より選択され、ここで、L₁ は糖質部分であり、

R₃ 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 (= CH₂)、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、CH₂、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 (「IFNO」) 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 $CH_2 - O - Glc$ からなる群より選択され；ここで、 Glc 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。

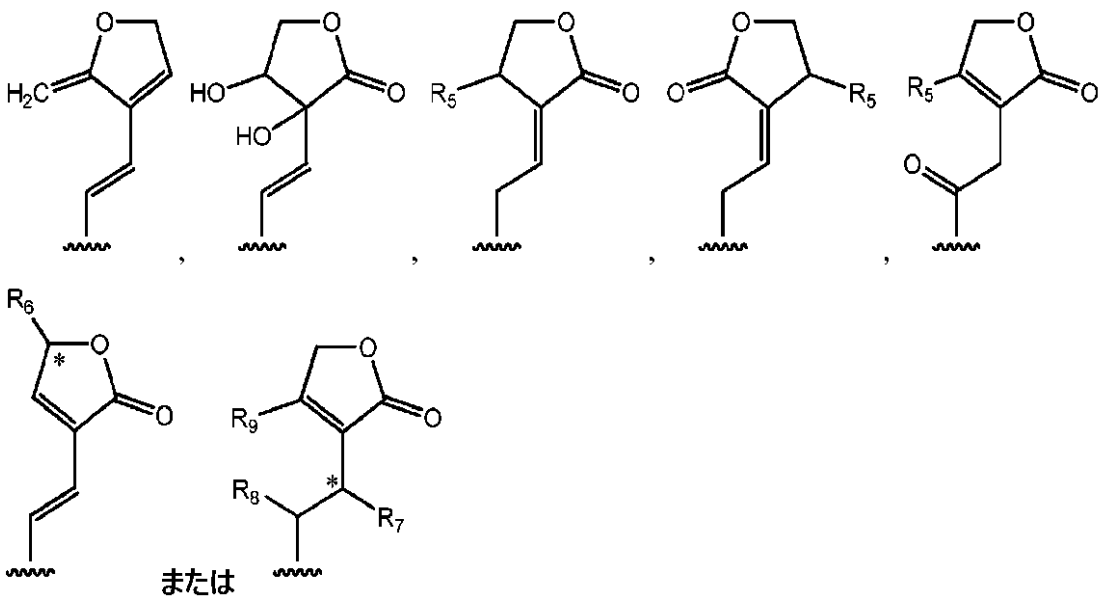
【請求項 5】

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 つの単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 - エボキシ - 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、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 6 M U I 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 50 m g 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 6 M U I ~ 約 12 M U I の量で施され、前記式 I の化合物は 1 日あたり約 50 m g ~ 約 500 m g 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髄鞘再生がもたらされ、炎症が低減されるのに十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 1 m g ~ 約 5 m g の間の量で施される、請求項 9 に記載の 組み合わせ物。

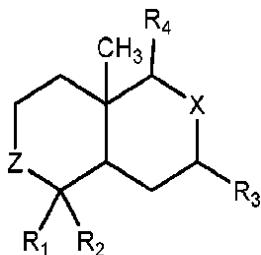
【請求項 13】

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む、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_1 からなる群より選択され、ここで、 L_1 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、 $C(=CH_2)$ 、 $CH(OH)$ 、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_2 、 $CH(OH)$ 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 14】

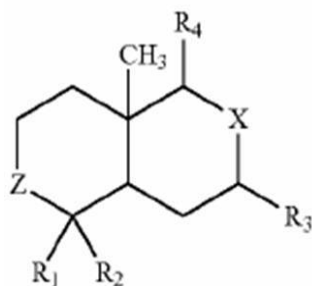
インターフェロンの前記有効量が約 6 M U I ~ 約 12 M U I の IFN - であり、式 I の化合物の前記有効量は、前記ヒト被験体の体重 1 キログラムあたり約 1 m g ~ 約 5 m g の間である、請求項 13 に記載の組み合わせ物。

【請求項 15】

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_1 からなる群より選択され、ここで、 L_1 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、 $C(=CH_2)$ 、 $CH(OH)$ 、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_2 、 $CH(OH)$ 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、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 16】

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 15 に記載の

方法。

【請求項 17】

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 50 mg 以上である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

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 50 mg ~ 約 500 mg である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

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 50 mg ~ 約 500 mg である、請求項 16 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】

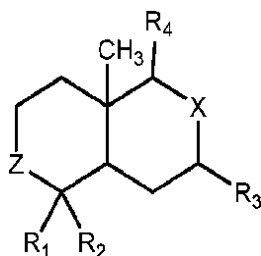
また、本発明の別の目的は、疲労の低減を、それを必要とする被験体において行なう方法であって、本発明の医薬組成物を該被験体に有効量でかつ十分な期間にわたって投与することからなる方法を提供することである。

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髄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、

R₁ 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、

R₂ は、ヒドロキシアルキルまたはアルキル - O - L₁ からなる群より選択され、ここで、L₁ は糖質部分であり、

R₃ 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(=CH₂)、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、CH₂、CH(OH)またはC(=O)からなる群より選択され、

R₄ は、必要に応じて置換されている L₂ - アルキルまたは L₂ - アルケニルからなる群より選択され、ここで、L₂ 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)

前記脱髄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 I F N が、精製された天然に存在する I F N、合成 I F N および組換え I F N 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 I F N が I F N である、項目 3 に記載の方法。

(項目 5)

R_1 がメチルである、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

R_2 が、ヒドロキシメチルおよび $CH_2 - O - Glc$ からなる群より選択され；ここで、 Glc 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。

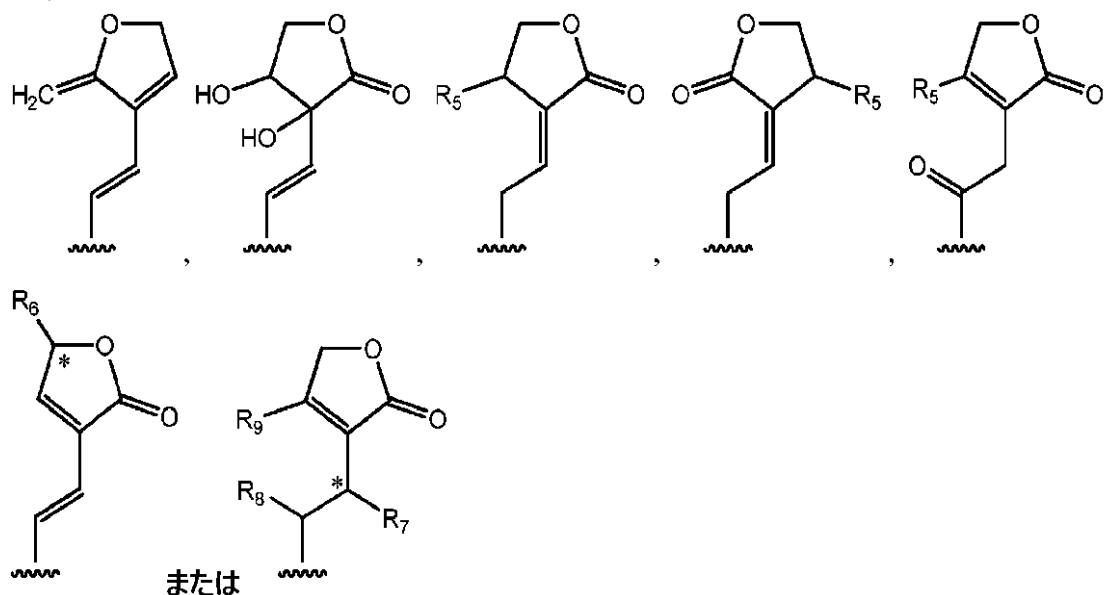
(項目 7)

R_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_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 つの単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、項目 1 に記載の方法。

(項目 9)

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、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 6 M U I 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 50 mg 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 6 M U I ~ 約 12 M U I の量で施され、前記式 I の化合物は 1 日あたり約 50 mg ~ 約 500 mg 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髄鞘再生をもたらされ、炎症が低減されるのに十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 1 mg ~ 約 5 mg の間の量で施される、項目 11 に記載の方法。

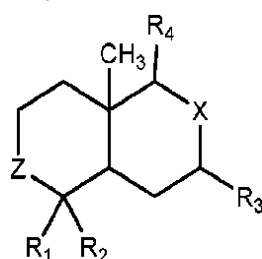
(項目 17)

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

R₁ 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、

R₂ は、ヒドロキシルアルキルまたはアルキル - O - L₁ からなる群より選択され、ここで、L₁ は糖質部分であり、

R₃ 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、 $C(=CH_2)$ 、 $CH(OH)$ 、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_2 、 $CH(OH)$ 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 6 MUI ~ 約 12 MUI 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、項目 17 に記載の方法。

(項目 19)

脱髄疾患を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、該脱髄疾患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、前記脱髄疾患を処置するのに有効な前記量が 1 日あたり約 50 mg 以上である、項目番号 19 に記載の使用。

(項目 22)

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

(項目 23)

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

(項目 24)

前記脱髄疾患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 - エボキシ - 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。

【誤訳訂正 4】

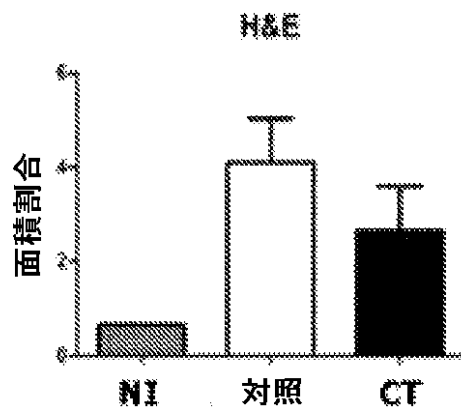
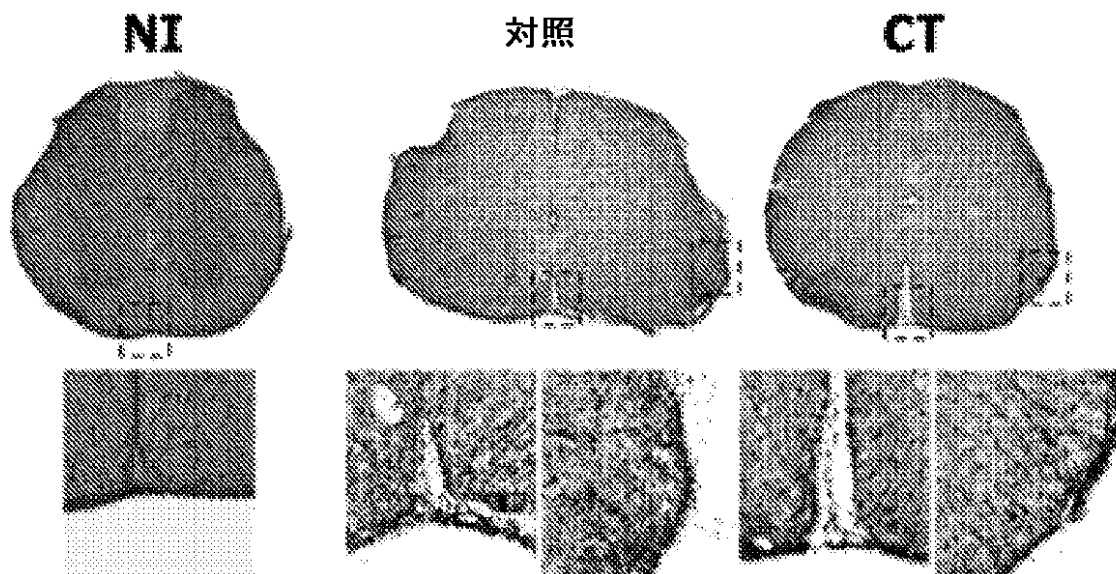
【訂正対象書類名】図面

【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】

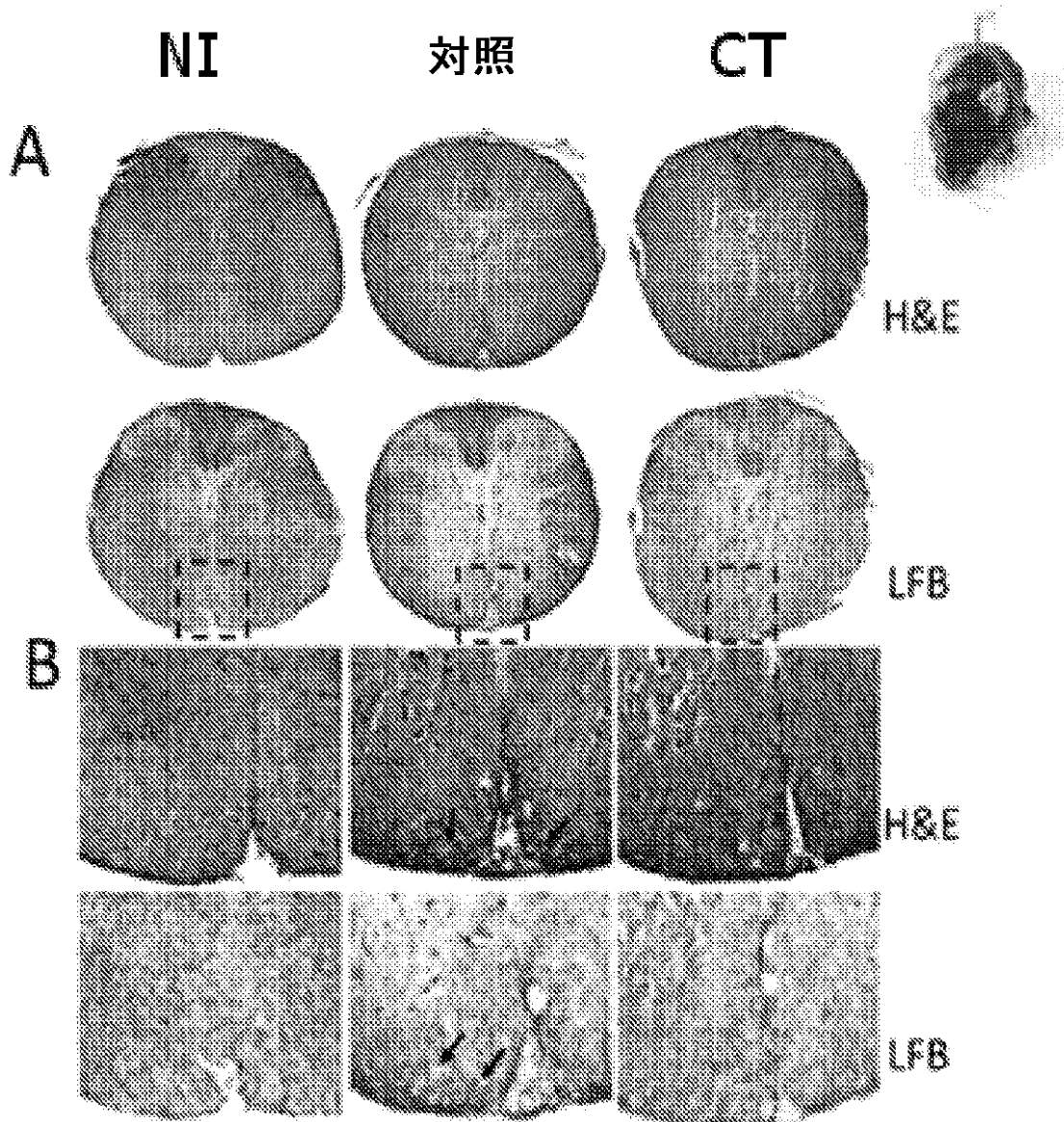
【訂正対象書類名】図面

【訂正対象項目名】図 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 図 4 】



【 誤 訳 訂 正 6 】

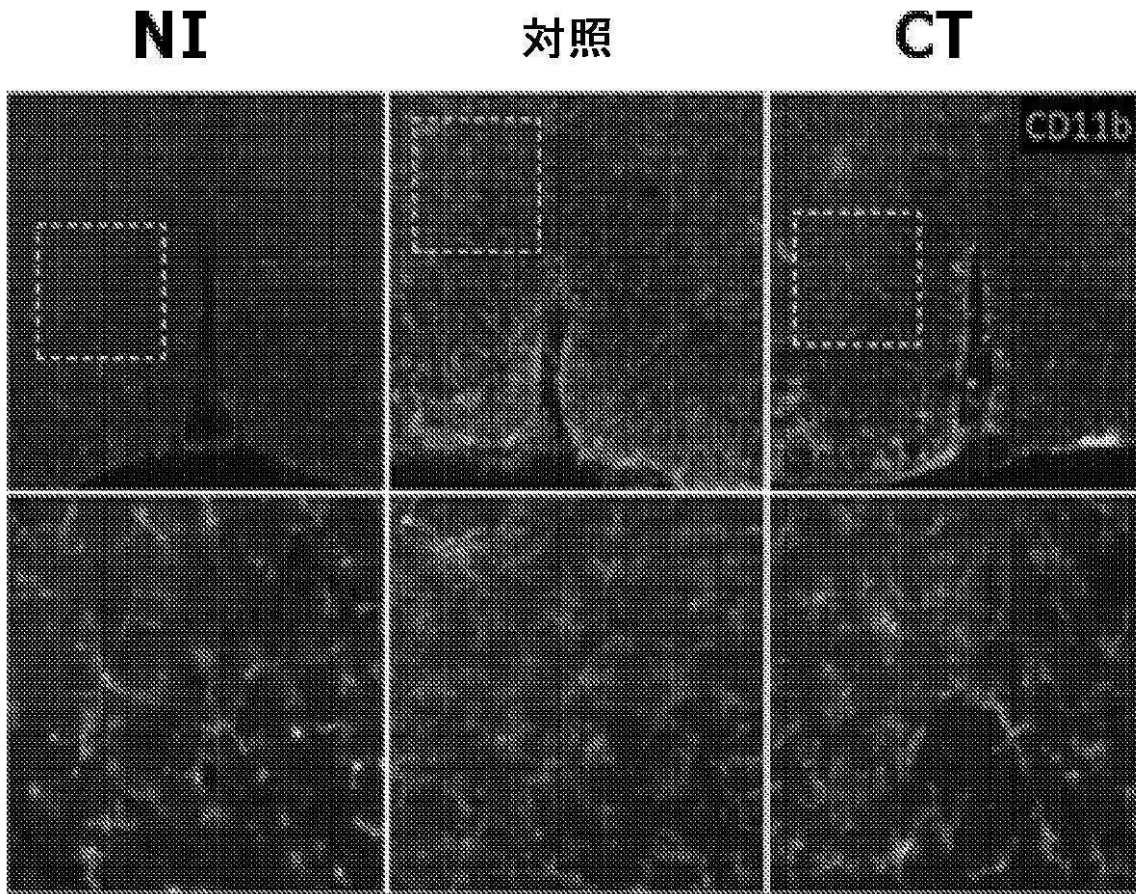
【 訂 正 対 象 書 類 名 】 図 面

【 訂 正 対 象 項 目 名 】 図 5

【 訂 正 方 法 】 変 更

【 訂 正 の 内 容 】

【図 5】



【誤訳訂正 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

