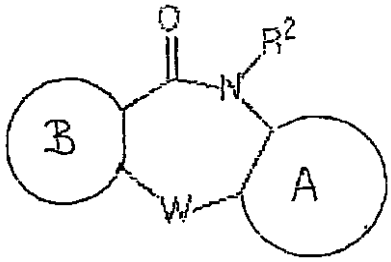
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成24年6月7日(2012.6.7)

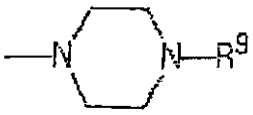
【公表番号】特表2008-506660(P2008-506660A)
【公表日】平成20年3月6日(2008.3.6)
【年通号数】公開・登録公報2008-009
【出願番号】特願2007-520780(P2007-520780)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　31/5513　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/08　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/16　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/18　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/28　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/06　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 487/04　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 519/00　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　31/5513
Ａ６１Ｐ　43/00　１１１
Ａ６１Ｐ　25/08
Ａ６１Ｐ　25/16
Ａ６１Ｐ　25/18
Ａ６１Ｐ　25/28
Ａ６１Ｐ　25/00
Ａ６１Ｐ　25/04
Ａ６１Ｐ　25/06
Ａ６１Ｐ　43/00　１０５
Ｃ０７Ｄ 487/04　１５１
Ｃ０７Ｄ 519/00　３０１

【誤訳訂正書】
【提出日】平成24年4月11日(2012.4.11)
【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】
認知症、パーキンソン病、アルツハイマー病、脳卒中、又は統合失調症を伴う、神経変性状態又は神経炎症状態の治療用の組成物であって、下記式Ｉ：

【化１】



[式中、
Aはピリジン環であり、Bはフェニル環であり、
Wは、NR1であり；
R1は、水素、又はCOYであり；
R2は、水素であり；かつ
Yは、-(CHR7)q-R8であり、
ここでR7は水素であり、
qは1であり、
R8は、
【化２】



[式中、R9はメチルである]]
の化合物、又はこれらの塩を含む組成物。
【請求項２】
前記式Iの化合物が、ピレンゼピン及びLS－75から選択される、請求項１記載の組成物。
【請求項３】
前記式Iの化合物が、
（i）M1ムスカリンレセプター阻害剤であり、かつ
（ii）PARP阻害剤である、
請求項１または２記載の組成物。
【請求項４】
前記式Iの化合物が、
（i）M1ムスカリンレセプター阻害剤であり、
（ii）PARP阻害剤であり、かつ
（iii）SIR2モジュレーターである、
請求項１または２記載の組成物。
【請求項５】
前記式Iの化合物が、中程度に強いPARP阻害剤である、請求項３又は４記載の組成物。
【誤訳訂正２】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】０００９
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【０００９】
ムスカリンレセプターの神経保護的又は細胞保護的役割についての証拠は全く存在しない。興奮毒性グルタメート放出を潜在的に調節するという役割のみが議論されている（例えば、Sholl－Franco A, Marques PM, Ferreira CM, de Araujo EG. IL－4 increases GABA

ergic phenotype in rat retinal cell cultures：involvement of muscarinic receptors and protein kinase C. J Neuroimmunol. 2002 Dec；133 (1－2)：20－9. Calabresi P, Picconi B, Saulle E, Centonze D, Hainsworth AH, Bernardi G. Is pharmacological neuroprotection dependent on reduced glutamate release? Stroke. 2000 Mar；31 (3)：766－72；discussion 773）。ムスカリンレセプターは、脳幹におけるNMDAレセプターのmRNA発現及びグルタメートの放出を調節する。脳卒中、癲癇、及び外傷における興奮毒性神経細胞死を媒介するグルタメートレセプターの中心的役割は、非常に確立されている。カルシウムイオンが、興奮毒性の主要調節因子と考えられているが、新たな証拠により、全体のCa^{2+}負荷よりもむしろ、特異的セカンドメッセンジャー経路が、神経変性を媒介するのに関与しているのではないかと示唆されている。一酸化窒素及びPARP－1などのグルタメートレセプターの下流シグナルを阻害することにより、興奮毒性傷害を低減できることを示す証拠が存在する（Aarts MM, Tymianski M. Molecular mechanisms underlying specificity of excitotoxic signaling in neurons. Curr Mol Med. 2004 Mar；4 (2)：137－47）。

【誤訳訂正３】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００１０
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００１０】
ポリ（ADP－リボシル）化は、DNA損傷への急速な細胞応答であり、ポリ（ADP－リボース）ポリメラーゼ（PARP－1）により触媒される。DNA崩壊により直接刺激されると、PARP－1は、様々な生理学的及び病態生理学的現象に関与する。生理学的には、PARP－1はゲノム安定性を維持するのに重要である。病態生理学的には、PARP－1過活性は、細胞ストレスと関連する多くの病気の一因となる。PARPのタンパク質分解は、アポトーシスの特徴の一つであるDNAの断片化を伴う。PARPは、通常はDNA修復に機能するが、DNA損傷により広範に活性化されると細胞死を促進する、DNA損傷センサー酵素であり、主にNAD^{+}（PARP－1の基質）及びATPの減少に起因して、細胞機能障害及び細胞死を導く。PARPの過活性化は、血管脳卒中、及び壊死性の神経細胞死をもたらす他の神経変性疾患で顕著であるようだ。従って、PARP阻害剤、特にPARP－1阻害剤は、広範囲にわたる治療可能性を有する、潜在的な細胞／神経保護リード構造として、近年強い関心を呼んでいる（例えば、Cosi C, Guerin K, Marien M, Koek W, Rollet K. The PARP inhibitor benzamide protects against kainate and NMDA but not AMPA lesioning of the mouse striatum in vivo. Brain Res. 2004 Jan 16；996 (1)：1－8. Suh SW, Aoyama K, Chen Y, Garnier P, Matsumori Y, Gum E, Liu J, Swanson RA. Hypoglycemic neuronal death and cognitive impairment are prevented by poly(ADP－ribose) polymerase inhibitors administered after hypoglycemia. J Neurosci. 2003, 23：10681－90. Pogrebniak A, Schemainda I, Pelka－Fleischer R, Nussler V, Hasmann M. Poly ADP－ribose polymerase (PARP) inhibitors transiently protect leukemia cells from alkylating agent induced cell death by three different effects. Eur J Med Res. 2003 Oct 22；8 (10)：438－50. 前臨床試験が様々な企業から開始されている： INOTEK PHARMACEUTICALS, USA, http://www.inotekcorp.com/news/index.htm；Guilford Pharmaceuticals Inc. http://www.guilfordpharm.com/など）。

【誤訳訂正４】
【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】
好ましくは、式Iの化合物は、神経系のPARP－1及び／又はSIR2－関連疾患、すなわち、PA

RP－1機能障害、特にPARP－1活性の機能障害性の増加によりもたらされるか及び／又はこれを伴う疾患、及び／又はSIR2機能障害、特にSIR2活性の機能障害性の増加によりもたらされるか及び／又はこれを伴う疾患の予防又は治療のために用いられる。例えば、これらの疾患は、例えば、認知症、パーキンソン病、アルツハイマー病、脳卒中、統合失調症、癲癇などの疾患における神経変性状態又は神経炎症状態である。本発明の化合物は、中枢神経系の疾患、例えば、外傷性脳損傷を含む脳の疾患に特に有効であり、脳の対側領域に対してまでも特に有効であるので、二次的な神経変性を予防又は阻害する。本発明の化合物はまた、ニューロン修復剤としても有用であり、かつ例えば長期記憶の形成などの記憶形成の向上にも有用である。さらに、本発明の化合物は、胃腸系の潰瘍状態及び他の炎症状態の治療又は予防に適している。