

【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1月28日 (2016.1.28)

【公表番号】特表2015-504096(P2015-504096A)

【公表日】平成27年2月5日 (2015.2.5)

【年通号数】公開・登録公報2015-008

【出願番号】特願2014-553497(P2014-553497)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/216 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/43 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 1/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/22

A 6 1 K 31/216

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 37/465

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 1/08

A 6 1 P 25/00 1 0 1

A 6 1 P 25/02 1 0 1

【手続補正書】

【提出日】平成27年12月4日 (2015.12.4)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

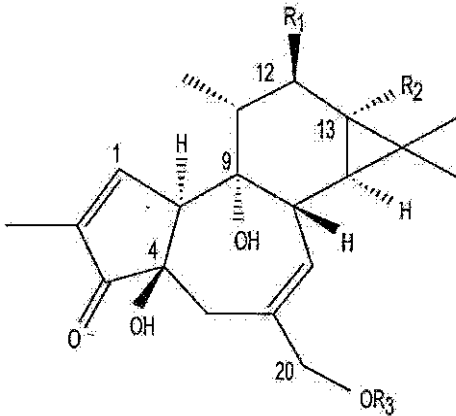
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳類対象における 1 つ以上の脳卒中の影響を予防または治療するための医薬の製造における、式 I のホルボールエステルまたはその薬学的に許容される塩、異性体、もしくは鏡像異性体の使用、ここで

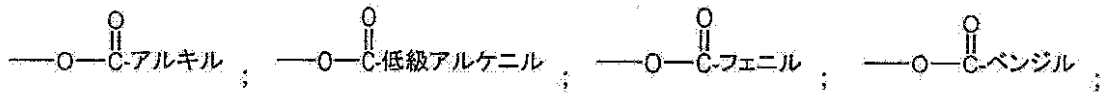
## 【化 1】



式 I

式中、R 1 および R 2 が、水素、ヒドロキシル、

## 【化 2】



およびこれらの置換された誘導体からなる群から選択され、R 3 が、水素、

## 【化 3】

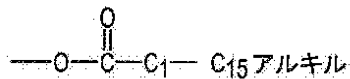


およびこの置換された誘導体である、前記使用。

## 【請求項 2】

R 1 または R 2 が、

## 【化 4】



であり、残りの R 1 または R 2 が、

## 【化 5】



であり、R 3 が水素である、請求項 1 に記載の使用。

## 【請求項 3】

前記ホルボールエステルが、ホルボール 13 - ブチレート、ホルボール 12 - デカノエート、ホルボール 13 - デカノエート、ホルボール 12, 13 - ジアセテート、ホルボール 13, 20 - ジアセテート、ホルボール 12, 13 - ジベンゾエート、ホルボール 12, 13 - ジブチレート、ホルボール 12, 13 - ジデカノエート、ホルボール 12, 13 - ジヘキサノエート、ホルボール 12, 13 - ジプロピオネート、ホルボール 12 - ミリステート、ホルボール 13 - ミリステート、ホルボール 12, 13, 20 - トリアセテート、12 - デオキシホルボール 13 - アンゲレート、12 - デオキシホルボール 13 - アンゲレート 20 - アセテート、12 - デオキシホルボール 13 - イソブチレート、12 - デオキシホルボール 13 - イソブチレート - 20 - アセテート、12 - デオキシホルボール 13 - フェニルアセテート、12 - デオキシホルボール 13 - フェニルアセテート 20 - アセテート、12 - デオキシホルボール 13 - テトラデカノエート、ホルボール 12 - チグリエート 13 - デカノエート、12 - デオキシホルボール 13 - アセテート、ホルボ

ール 1 2 - アセテート、またはホルボール 1 3 - アセテートである、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 4】

前記医薬が前記対象において脳卒中の影響を治療または予防するための組み合わせ製剤であり、該組み合わせ製剤の製造における、式 I の前記ホルボールエステルとの組み合わせ製剤において有効である少なくとも 1 つの二次または補助治療剤の使用、または

前記医薬が協調的治療レジメン用医薬と用いられるためのものであり、前記対象において脳卒中の影響を治療または予防するための該協調的治療レジメン用医薬の製造における式 I の前記ホルボールエステルとの協調的治療レジメンにおいて有効である少なくとも 1 つの二次または補助治療剤の使用を更に含む、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 5】

前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤が、協調投与プロトコールにおいて、前記対象への前記ホルボールエステルの投与と同時に、投与の前、または投与の後で、前記対象に投与されるためのものである、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 6】

前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤が、組織プラスミノゲン活性化因子、抗凝固剤、スタチン、フィブレート、アンギオテンシン II 受容体遮断薬、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、遮断薬、抗血小板剤、カルシウムチャネル遮断薬、または利尿剤である、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 7】

前記対象における脳卒中の影響の治療または予防が、式 I のホルボールエステルを含む医薬の投与と組み合わせた外科的介入を更に含むものであるための、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 8】

前記外科的介入が、頸動脈内膜剥離術、血管形成術、ステント留置術、開頭術、ペースメーカーの挿入、除細動器の埋め込み、弁置換術、冠動脈バイパス術、心臓移植、血管内コイル塞栓術、または卵円孔開存閉鎖術である、請求項 7 に記載の使用。

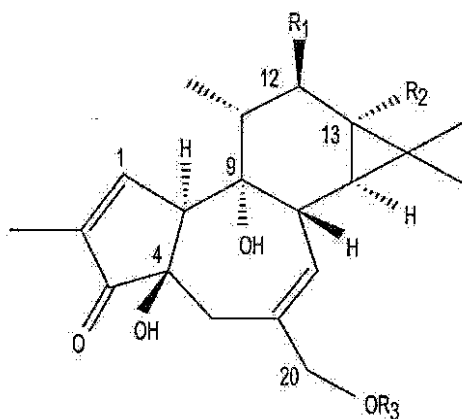
【請求項 9】

前記 1 つ以上の脳卒中の影響が、麻痺、空間障害、判断障害、左半側無視、記憶喪失、失語症、協調および平衡の問題、嘔気、嘔吐、認知障害、知覚障害、見当識障害、同名半盲、または衝動性である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 10】

哺乳類対象における 1 つ以上の脳卒中の影響を予防または治療するための組成物であって、式 I のホルボールエステルまたはその薬学的に許容される塩、異性体、もしくは鏡像異性体の有効量を含み、

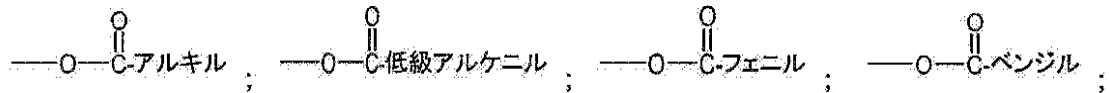
【化 6】



式 I

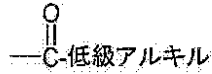
式中、R 1 および R 2 が、水素、ヒドロキシル、

## 【化 7】



およびこれらの置換された誘導体からなる群から選択され、R 3 が、水素、

## 【化 8】

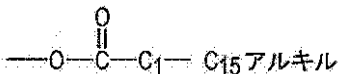


およびこの置換された誘導体である、前記組成物。

## 【請求項 1 1】

R 1 または R 2 が、

## 【化 9】



であり、残りの R 1 または R 2 が、

## 【化 1 0】



であり、R 3 が水素である、請求項 1 0 に記載の組成物。

## 【請求項 1 2】

前記ホルボールエステルが、ホルボール 1 3 - ブチレート、ホルボール 1 2 - デカノエート、ホルボール 1 3 - デカノエート、ホルボール 1 2 , 1 3 - ジアセテート、ホルボール 1 3 , 2 0 - ジアセテート、ホルボール 1 2 , 1 3 - ジベンゾエート、ホルボール 1 2 , 1 3 - ジブチレート、ホルボール 1 2 , 1 3 - ジデカノエート、ホルボール 1 2 , 1 3 - ジヘキサノエート、ホルボール 1 2 , 1 3 - ジプロピオネート、ホルボール 1 2 - ミリステート、ホルボール 1 3 - ミリステート、ホルボール 1 2 , 1 3 , 2 0 - トリアセテート、1 2 - デオキシホルボール 1 3 - アンゲレート、1 2 - デオキシホルボール 1 3 - アンゲレート 2 0 - アセテート、1 2 - デオキシホルボール 1 3 - イソブチレート、1 2 - デオキシホルボール 1 3 - イソブチレート - 2 0 - アセテート、1 2 - デオキシホルボール 1 3 - フェニルアセテート、1 2 - デオキシホルボール 1 3 - フェニルアセテート 2 0 - アセテート、1 2 - デオキシホルボール 1 3 - テトラデカノエート、ホルボール 1 2 - チグリエート 1 3 - デカノエート、1 2 - デオキシホルボール 1 3 - アセテート、ホルボール 1 2 - アセテート、またはホルボール 1 3 - アセテートである、請求項 1 0 に記載の組成物。

## 【請求項 1 3】

前記対象において脳卒中の影響を治療または予防するために、式 I の前記ホルボールエステルとの組み合わせ製剤において有効である少なくとも 1 つの二次または補助治療剤を更に含む、請求項 1 0 に記載の組成物。

## 【請求項 1 4】

前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤が、組織プラスミノゲン活性化因子、抗凝固剤、スタチン、フィブレート、抗血小板剤、アンギオテンシン II 受容体遮断薬、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、または利尿剤である、請求項 1 3 に記載の組成物。

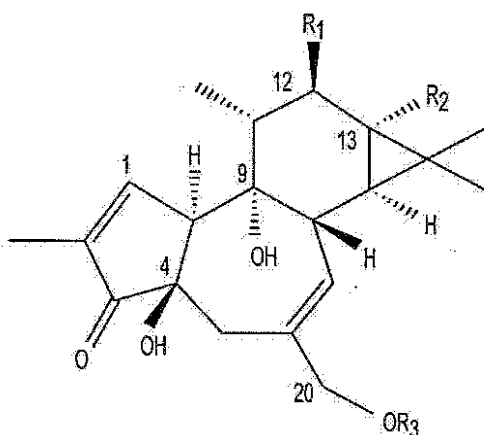
## 【請求項 1 5】

前記 1 つ以上の脳卒中の副次的影響が、麻痺、空間障害、判断障害、左半側無視、記憶喪失、失語症、協調および平衡の問題、嘔気、嘔吐、認知障害、知覚障害、見当識障害、同名半盲、または衝動性である、請求項 1 0 に記載の組成物。

## 【請求項 16】

脳卒中の危険性のある哺乳類対象において脳卒中を予防するための医薬の製造における、式 I のホルボールエステルまたはその薬学的に許容される塩、異性体、もしくは鏡像異性体の使用、ここで

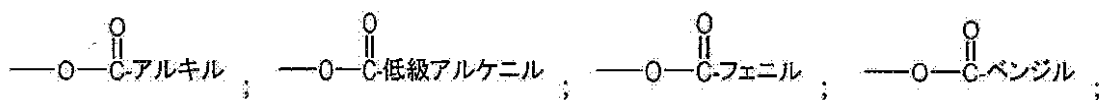
## 【化 1 1】



式 I

式中、R 1 および R 2 が、水素、ヒドロキシル、

## 【化 1 2】



およびこれらの置換された誘導体からなる群から選択され、R 3 が、水素、

## 【化 1 3】

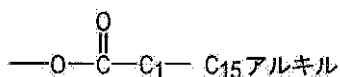


およびこの置換された誘導体である、前記使用。

## 【請求項 17】

R 1 または R 2 が、

## 【化 1 4】



であり、残りの R 1 または R 2 が、

## 【化 1 5】



であり、R 3 が水素である、請求項 16 に記載の使用。

## 【請求項 18】

前記ホルボールエステルが、ホルボール 13 - ブチレート、ホルボール 12 - デカノエート、ホルボール 13 - デカノエート、ホルボール 12, 13 - ジアセテート、ホルボール 13, 20 - ジアセテート、ホルボール 12, 13 - ジベンゾエート、ホルボール 12, 13 - ジブチレート、ホルボール 12, 13 - ジデカノエート、ホルボール 12, 13 - ジヘキサノエート、ホルボール 12, 13 - ジプロピオネート、ホルボール 12 - ミリステート、ホルボール 13 - ミリステート、ホルボール 12, 13, 20 - トリアセテート、12 - デオキシホルボール 13 - アンゲレート、12 - デオキシホルボール 13 - アンゲレート 20 - アセテート、12 - デオキシホルボール 13 - イソブチレート、12 -

デオキシホルボール 13 - イソブチレート - 20 - アセテート、12 - デオキシホルボール 13 - フェニルアセテート、12 - デオキシホルボール 13 - フェニルアセテート 20 - アセテート、12 - デオキシホルボール 13 - テトラデカノエート、ホルボール 12 - チグリエート 13 - デカノエート、12 - デオキシホルボール 13 - アセテート、ホルボール 12 - アセテート、またはホルボール 13 - アセテートである、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 19】

前記医薬が前記対象において脳卒中の影響を治療または予防するための組み合わせ製剤であり、該組み合わせ製剤の製造における、式 I の前記ホルボールエステルとの組み合わせ製剤において有効である少なくとも 1 つの二次または補助治療剤の使用、または

前記医薬が協調的治療レジメン用医薬と用いられるためのものであり、前記対象において脳卒中の影響を治療または予防するための該協調的治療レジメン用医薬の製造における式 I の前記ホルボールエステルとの協調的治療レジメンにおいて有効である少なくとも 1 つの二次または補助治療剤の使用を更に含み、ここで前記二次または補助治療剤が、式 I の前記ホルボールエステルの投与と同時に、投与の前、または投与の後に投与されるためのものである、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 20】

前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤が、抗凝固剤、スタチン、フィブレート、アンギオテンシン II 受容体遮断薬、抗血小板剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、または利尿剤である、請求項 19 に記載の使用。