

【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20年9月18日(2008.9.18)

【公表番号】特表2005-500366(P2005-500366A)

【公表日】平成17年1月6日(2005.1.6)

【年通号数】公開・登録公報2005-001

【出願番号】特願2003-518522(P2003-518522)

【国際特許分類】

A 61 K 31/216 (2006.01)  
A 61 K 9/107 (2006.01)  
A 61 K 47/10 (2006.01)  
A 61 K 47/14 (2006.01)  
A 61 K 47/24 (2006.01)  
A 61 K 47/44 (2006.01)  
A 61 P 1/04 (2006.01)  
A 61 P 1/16 (2006.01)  
A 61 P 1/18 (2006.01)  
A 61 P 3/02 (2006.01)  
A 61 P 3/06 (2006.01)  
A 61 P 3/10 (2006.01)  
A 61 P 3/14 (2006.01)  
A 61 P 7/04 (2006.01)  
A 61 P 7/06 (2006.01)  
A 61 P 9/00 (2006.01)  
A 61 P 9/04 (2006.01)  
A 61 P 9/08 (2006.01)  
A 61 P 9/10 (2006.01)  
A 61 P 11/00 (2006.01)  
A 61 P 11/06 (2006.01)  
A 61 P 13/12 (2006.01)  
A 61 P 17/02 (2006.01)  
A 61 P 17/06 (2006.01)  
A 61 P 19/00 (2006.01)  
A 61 P 19/02 (2006.01)  
A 61 P 19/06 (2006.01)  
A 61 P 19/10 (2006.01)  
A 61 P 21/00 (2006.01)  
A 61 P 25/00 (2006.01)  
A 61 P 25/08 (2006.01)  
A 61 P 25/16 (2006.01)  
A 61 P 25/18 (2006.01)  
A 61 P 25/20 (2006.01)  
A 61 P 25/28 (2006.01)  
A 61 P 25/32 (2006.01)  
A 61 P 27/02 (2006.01)  
A 61 P 27/12 (2006.01)  
A 61 P 27/16 (2006.01)  
A 61 P 29/00 (2006.01)  
A 61 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/06	(2006.01)
A 6 1 P	31/10	(2006.01)
A 6 1 P	31/16	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	31/20	(2006.01)
A 6 1 P	31/22	(2006.01)
A 6 1 P	33/06	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	39/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

## 【 F I 】

A 6 1 K	31/216
A 6 1 K	9/107
A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	47/44
A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	1/18
A 6 1 P	3/02
A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	3/14
A 6 1 P	7/04
A 6 1 P	7/06
A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	9/08
A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	19/00
A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	19/06
A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/08

1 0 1

A 6 1 P 25/16  
 A 6 1 P 25/18  
 A 6 1 P 25/20  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 25/32  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 27/12  
 A 6 1 P 27/16  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 29/00 1 0 1  
 A 6 1 P 31/00  
 A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 P 31/06  
 A 6 1 P 31/10  
 A 6 1 P 31/16  
 A 6 1 P 31/18  
 A 6 1 P 31/20  
 A 6 1 P 31/22  
 A 6 1 P 33/06  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 P 35/04  
 A 6 1 P 37/00  
 A 6 1 P 37/02  
 A 6 1 P 37/06  
 A 6 1 P 37/08  
 A 6 1 P 39/02  
 A 6 1 P 43/00  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

## 【手続補正書】

【提出日】平成20年7月30日(2008.7.30)

## 【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】請求項1

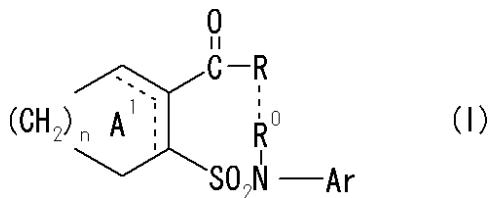
【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【請求項1】

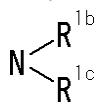
(1)式

## 【化1】



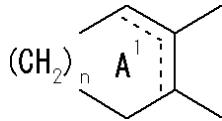
[式中、Rは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式：OR<sup>1</sup>（式中、R<sup>1</sup>は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基または式

## 【化2】



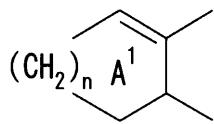
(式中、 $\text{R}^{1b}$ と $\text{R}^{1c}$ はそれぞれ独立して、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基を示し、 $\text{R}^0$ は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示し、もしくは $\text{R}$ と $\text{R}^0$ は一緒になって結合手を示し、

## 【化3】

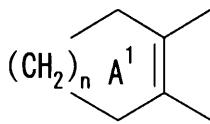


は、

## 【化4】



または



[式中、 $n$ は1～4の整数を示し、環 $\text{A}^1$ は(i)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(iii)式： $\text{O R}^1$  (式中、 $\text{R}^1$ は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基および(iv)ハロゲン原子から成る群より選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよいシクロアルケンを示す。]を示し、 $\text{Ar}$ は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す。]で表される化合物、またはその塩あるいはそのプロドラッグ、

(2)組成物全体に対して約0.0001～約5% (W/V)のアニオン性合成リン脂質および

(3)組成物全体に対して約0.1～約10% (W/V)の天然由来のリン脂質を含有する乳化組成物。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項34

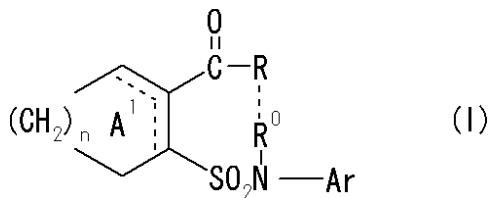
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項34】

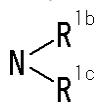
(a)アニオン性合成リン脂質および天然由来のリン脂質を、油成分および水中の式

## 【化9】



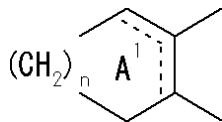
[式中、 $\text{R}$ は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式： $\text{O R}^1$  (式中、 $\text{R}^1$ は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基または式

## 【化10】



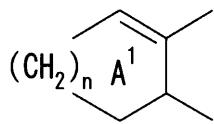
(式中、 $\text{R}^{1b}$  と  $\text{R}^{1c}$  はそれぞれ独立して、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基を示し、 $\text{R}^0$  は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示し、もしくは  $\text{R}$  と  $\text{R}^0$  は一緒になって結合手を示し、

## 【化11】

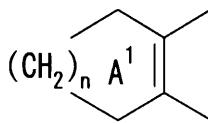


は、

## 【化12】



または



[式中、 $n$  は 1 ~ 4 の整数を示し、環  $\text{A}^1$  は(i)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(iii)式 :  $\text{O R}^1$  (式中、 $\text{R}^1$  は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基および(iv)ハロゲン原子から成る群より選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいシクロアルケンを示す。] を示し、 $\text{Ar}$  は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す。] で表される化合物、またはその塩あるいはそのプロドラッグに加え、乳化物を形成し、次いで、

(b) 該乳化物を pH 6 以下に調整し、安定な乳化物を形成する工程を含む、乳化物の作成方法。

## 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0029】

(式中、 $\text{R}^{1b}$  は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を、 $\text{R}^{1c}$  は  $\text{R}^{1b}$  と同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基を、 $\text{R}^0$  は水素原子または脂肪族炭化水素基を、もしくは  $\text{R}$  と  $\text{R}^0$  は一緒になって結合手を、環  $\text{A}^1$  は(i)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(iii)式 -  $\text{O R}^1$  (式中、 $\text{R}^1$  は前記と同意義を示す。) で表される基および(iv)ハロゲン原子から選ばれる 1 ~ 4 個で置換されていてもよいシクロアルケンを、 $\text{Ar}$  は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、式

## 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0065

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0065】

(式中、R<sup>1b</sup>は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を、R<sup>1c</sup>はR<sup>1b</sup>と同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基を、R<sup>0</sup>は水素原子または脂肪族炭化水素基を、もしくはRとR<sup>0</sup>は一緒になって結合手を、環A<sup>1</sup>は(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3)式-O R<sup>1</sup>(式中、R<sup>1</sup>は前記と同意義を示す。)で表される基および(4)ハロゲン原子から選ばれる1~4個で置換されていてもよいシクロアルケンを、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、式

## 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

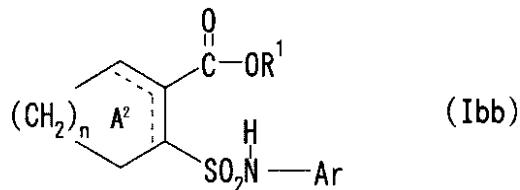
【補正対象項目名】0093

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0093】

【化36】



## 【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0094

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0094】

[式中、各記号は第〔35〕項記載と同意義を示す]で表される化合物である第〔35〕項記載の組成物、

〔37〕環A<sup>2</sup>が低級アルキル、フェニルまたはハロゲンで置換されたシクロアルケンであり、R<sup>1</sup>が低級アルキル基であり、Arが置換基を有していてもよいフェニル基であり、nが2である第〔35〕項記載の組成物、

## 【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0113

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0113】

で表される基は第〔38〕項記載と同意義を示す。但し、nが1または2、Arがフェニル基、R<sup>1</sup>が水素原子またはエチル基、かつR<sup>2</sup>がメチル基であるとき、式

## 【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0234

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0234】

[式中、nは1~4の整数を示し、環A<sup>1</sup>は(i)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(iii)式-O R<sup>1</sup>(式中、R<sup>1</sup>は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基および(iv)ハロゲン原子から成る群より選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい

シクロアルケンを示す。]を示し、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す。]で表される化合物、またはその塩あるいはそのプロドラッグ、(2)組成物全体に対して約0.0001～約5% (W/V) のアニオン性合成リン脂質および(3)組成物全体に対して約0.1～約10% (W/V) の天然由来のリン脂質を含有する、乳化組成物を提供する。

## 【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0270

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0270】

[式中、nは1～4の整数を示し、環A<sup>1</sup>は(i)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(iii)式：OR<sup>1</sup> (式中、R<sup>1</sup>は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基および(iv)ハロゲン原子から成る群より選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよいシクロアルケンを示す。]を示し、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す。]で表される化合物、またはその塩あるいはそのプロドラッグに加え、乳化物を形成し、次いで、

(b)該乳化物をpH6以下に調整し、安定な乳化物を形成する工程を含む、記載された乳化組成物の作成方法を提供する。

## 【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0303

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0303】

本明細書において環A<sup>1</sup>は(i)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(iii)式-OR<sup>1</sup> (式中、R<sup>1</sup>は前記と同意義を示す。)で表される基および(iv)ハロゲン原子から成る群より選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよいシクロアルケンを示すが、(i)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基および(iv)ハロゲン原子から成る群より選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよいシクロアルケンが好ましい。

## 【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0304

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0304】

本明細書において環A<sup>2</sup>は(i)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(iii)式-OR<sup>1</sup> (式中、R<sup>1</sup>は前記と同意義を示す。)で表される基および(iv)ハロゲン原子から成る群より選ばれる1～4個の置換基で置換されたシクロアルケンを示すが、(i)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基および(iv)ハロゲン原子から成る群より選ばれる1～4個の置換基で置換されたシクロアルケンが好ましい。

## 【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0536

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0536】

表13～表15中、化合物1については7回、化合物3については9回測定を行ない、 $IC_{50}$ の最低値および最高値を示した。

被検化合物はRAW264.7細胞からのNO産生を強く阻害し、本発明の誘導体が、優れたNO産生阻害作用を有することが分かった。

## 【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0544

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0544】

前記の表13から表18より、化合物(1)は優れたNO産生抑制効果、サイトカイン産生抑制効果、血中窒素酸化物濃度上昇抑制効果および血中サイトカイン濃度上昇抑制効果を有することがわかる。