

【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21年1月22日 (2009.1.22)

【公表番号】特表2005-503330(P2005-503330A)

【公表日】平成17年2月3日 (2005.2.3)

【年通号数】公開・登録公報2005-005

【出願番号】特願2002-565949(P2002-565949)

【国際特許分類】

C 0 7 C 211/49 (2006.01)

A 6 1 K 31/166 (2006.01)

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/5375 (2006.01)

A 6 1 P 1/12 (2006.01)

A 6 1 P 13/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/16 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

C 0 7 C 211/27 (2006.01)

C 0 7 C 233/41 (2006.01)

C 0 7 C 233/79 (2006.01)

C 0 7 D 213/74 (2006.01)

C 0 7 D 295/12 (2006.01)

C 0 7 B 53/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 211/49

A 6 1 K 31/166

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/5375

A 6 1 P 1/12

A 6 1 P 13/00

A 6 1 P 17/04

A 6 1 P 25/02 1 0 1

A 6 1 P 27/16

A 6 1 P 29/00

C 0 7 C 211/27

C 0 7 C 233/41

C 0 7 C 233/79

C 0 7 D 213/74

C 0 7 D 295/12 Z

C 0 7 B 53/00 C

C 0 7 M 7:00

【誤訳訂正書】

【提出日】平成20年11月10日 (2008.11.10)

【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

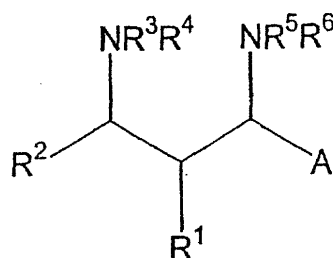
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



I

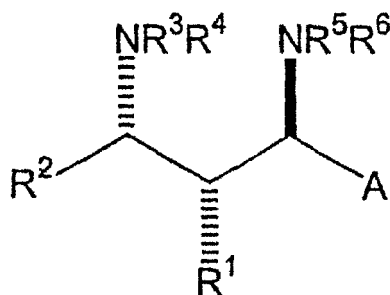
{ 式中、

R¹ はメチル又はエチルを示し、R² はメチル、エチル又はフェニルを示し、又はR¹ 及び R² は、一緒になって - (CH₂)₄ - を形成し、R³ は H、n - プロピル、- CH₂ - フェニル又は C (= O) R⁷ を示し、R⁴ は H を示し、R⁵ 及び R⁶ はそれぞれメチルを示すか又は一緒になって - (CH₂)₂ - O - (CH₂)₂ - を形成し、A はフェニル、2 - クロロフェニル、2 - メトキシフェニル、2 - ニトロフェニル又はピリジン - 3 - イルを示し、R⁷ はメチル、フェニル、2 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル又は 2 - メチルフェニルを示す。}で表わされる化合物又はその薬学的に許容し得る塩(ただし、ベンジル - [2 - (ジメチルアミノ - フェニル - メチル) - シクロヘキシル] - アミン、及び (2 - メチル - 1 , 3 - ジフェニル - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - プロピル - アミンは除く。) 。

【請求項 2】

一般式 (I) で表わされる化合物が式 (syn, anti-I)

【化 2】



syn,anti-I

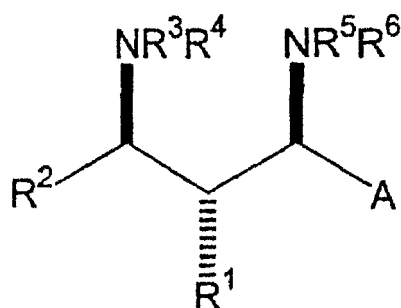
(式中、R¹ ~ R⁶ 及び A は請求項 1 で定義した通りである。)で表わされるジアステレオマー又は対掌体純粋で存在する、請求項 1 記載の化合物又はそ

の薬学的に許容し得る塩。

【請求項 3】

一般式 (I) で表わされる化合物が式(anti, anti-I)

【化 3】



anti,anti-I

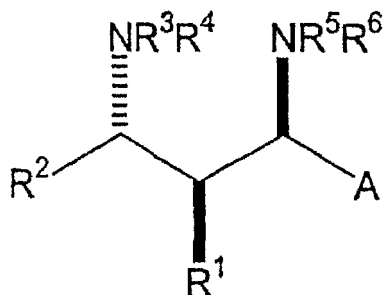
(式中、R¹ ~ R⁶ 及び A は請求項 1 で定義した通りである。)

で表わされるジアステレオマー又は対掌体純粋で存在する、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4】

一般式 (I) で表わされる化合物が式(anti, syn-I)

【化 4】



anti,syn-I

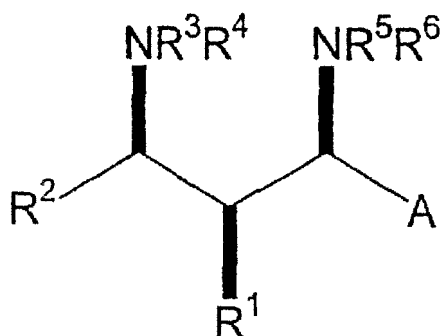
(式中、R¹ ~ R⁶ 及び A は請求項 1 で定義した通りである。)

で表わされるジアステレオマー又は対掌体純粋で存在する、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 5】

一般式 (I) で表わされる化合物が式(syn, syn-I)

【化 5】

**syn,syn-I**

(式中、 $R^1 \sim R^6$ 及び A は請求項 1 で定義した通りである。)

で表わされるジアステレオマー又は対掌体純粋で存在する、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 6】

・ (syn,syn) - N - [2 - (ジメチルアミノピリジン - 3 - イルメチル) シクロヘキシル] - ベンズアミド又はその塩酸塩、

・ (syn,syn) - 2 - (ジメチルアミノピリジン - 3 - イルメチル) シクロヘキシルアミン又はその塩酸塩、

・ (syn,syn) - N - [2 - (ジメチルアミノピリジン - 3 - イルメチル) シクロヘキシル] - 2 - フルオロベンズアミド又はその塩酸塩、

・ (syn,syn) - 2 - クロロ - N - [2 - (ジメチルアミノピリジン - 3 - イルメチル) シクロヘキシル] - ベンズアミド又はその塩酸塩、

・ (anti,anti) - N - [2 - (ジメチルアミノピリジン - 3 - イルメチル) シクロヘキシル] - ベンズアミド又はその塩酸塩、

・ (anti,anti) - 2 - (ジメチルアミノピリジン - 3 - イルメチル) シクロヘキシルアミン又はその塩酸塩、

・ (anti,anti) - N - [2 - (ジメチルアミノピリジン - 3 - イルメチル) シクロヘキシル] - 2 - フルオロベンズアミド又はその塩酸塩、

・ (anti,anti) - 2 - クロロ - N - [2 - (ジメチルアミノピリジン - 3 - イルメチル) シクロヘキシル] - ベンズアミド又はその塩酸塩、

・ (anti,anti) - N - [2 - (ジメチルアミノピリジン - 3 - イルメチル) シクロヘキシル] - 2 - メチルベンズアミド又はその塩酸塩、

・ (syn,syn) - N - [2 - (ジメチルアミノピリジン - 3 - イルメチル) シクロヘキシル] - 2 - メチルベンズアミド又はその塩酸塩、

・ (syn,syn) - N - [2 - (ジメチルアミノピリジン - 3 - イルメチル) シクロヘキシル] アセトアミド又はその塩酸塩、

・ (anti,anti) - N - [2 - (ジメチルアミノピリジン - 3 - イルメチル) シクロヘキシル] アセトアミド又はその塩酸塩、

・ (syn,syn) - N - [2 - (ジメチルアミノフェニルメチル) シクロヘキシル] - 2 - フルオロベンズアミド又はその塩酸塩、

・ (syn,syn) - 2 - (ジメチルアミノフェニルメチル) シクロヘキシルアミン又はその塩酸塩、

・ (syn,syn) - N - [2 - (ジメチルアミノ - フェニル - メチル) - シクロヘキシル] - アセトアミド又はその塩酸塩、

・ (syn,syn) - N - [2 - (ジメチルアミノ - フェニル - メチル) - シクロヘキシル] - ベンズアミド又はその塩酸塩、

[illegible]

ロヘキシルアミン、

・ (anti,anti) - N - { 2 - [(2 - クロロ - フェニル) - ジメチルアミノ - メチル] - シクロヘキシル } - アセトアミド、

・ (anti,anti) - N - [(2 - クロロ - フェニル) - ジメチルアミノ - メチル] - シクロヘキシルアミン、

・ (anti,anti) - N - { 2 - [ジメチルアミノ - (2 - ニトロ - フェニル) - メチル] - シクロヘキシル } - アセトアミド、

・ (anti,anti) - 2 - [ジメチルアミノ - (2 - ニトロ - フェニル) - メチル] - シクロヘキシルアミン、

・ (syn,syn) - 2 - (ジメチルアミノ - フェニル - メチル) - シクロヘキシルアミン、

・ (syn,syn) - 2 - [(2 - クロロ - フェニル) - ジメチルアミノ - メチル] - シクロヘキシルアミン、

・ (anti,anti) - 2 - クロロ - N - (3 - ジメチルアミノ - 1 - エチル - 2 - メチル - 3 - フェニル - プロピル) - ベンズアミド、

・ (anti,anti) - 3 - ジメチルアミノ - 1 - エチル - 2 - メチル - 3 - フェニル - プロピルアミン、

・ (syn,anti) - 2 - (ジメチルアミノ - フェニル - メチル) - シクロヘキシル - N - (n - プロピル) - アミン、

・ (syn,anti) - 2 - (モルホリン - 4 - イル - フェニル - メチル) - シクロヘキシル - N - (n - プロピル) - アミン、

・ (syn,anti) - 2 , N , N - トリメチル - 1 , 3 - ジフェニル - N ' - プロピル - プロパン - 1 , 3 - ジアミン、

・ (syn,anti) - 2 - (ジメチルアミノ - フェニル - メチル) - シクロヘキシル - N - ベンジルアミン、

・ (syn,anti) - 2 - (モルホリン - 4 - イル - フェニル - メチル) - シクロヘキシル - N - ベンジルアミン、

・ (syn,anti) - 2 , N , N - トリメチル - 1 , 3 - ジフェニル - N ' - ベンジル - プロパン - 1 , 3 - ジアミン、

・ (syn,anti) - 2 - (ジメチルアミノ - フェニル - メチル) - シクロヘキシルアミン、

・ (syn,anti) - 2 - (モルホリン - 4 - イル - フェニル - メチル) - シクロヘキシルアミン、

・ (syn,anti) - 2 , N , N - トリメチル - 1 , 3 - ジフェニル - プロパン - 1 , 3 - ジアミン、

・ (syn,anti) - 2 - [(2 - クロロ - フェニル) - ジメチルアミノ - メチル] - シクロヘキシルアミン、

・ (anti,anti) - 2 - [(2 - クロロ - フェニル) - ジメチルアミノ - メチル] - シクロヘキシルアミン、

・ (syn,syn) - 2 - (ジメチルアミノ - フェニル - メチル) - シクロヘキシルアミン、

・ (anti,anti) - 2 - (ジメチルアミノ - フェニル - メチル) - シクロヘキシルアミン、

・ (syn,syn) - 2 - [(2 - クロロ - フェニル) - ジメチルアミノ - メチル] - シクロヘキシルアミン、

・ (syn,syn) - 2 - (ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イル - メチル) - シクロヘキシルアミン、

・ (anti,anti) - 2 - (ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イル - メチル) - シクロヘキシルアミン、

・ (syn,syn) - 2 - (ジメチルアミノ - (2 - メトキシフェニル) - メチル) - シクロヘキシルアミン、

・ (anti,anti) - 2 - (ジメチルアミノ - (2 - メトキシフェニル) - メチル) - シクロヘキシルアミン、

・ (syn,syn) - 2 - (ジメチルアミノ - (2 - ニトロフェニル) - メチル) - シクロヘキ

シルアミン、あるいは

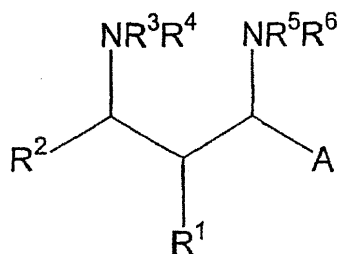
・ (anti,anti) - 2 - (ジメチルアミノ - (2 - ニトロフェニル) - メチル) - シクロヘキシルアミン

から選ばれる、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 7】

一般式 (I)

【化 6】



I

{ 式中、

R¹ はメチル又はエチルを示し、

R² はメチル、エチル又はフェニルを示し、

又は

R¹ 及び R² は、一緒になって - (CH₂)₄ - を形成し、

R³ は H、n - プロピル、又は - CH₂ - フェニルを示し、

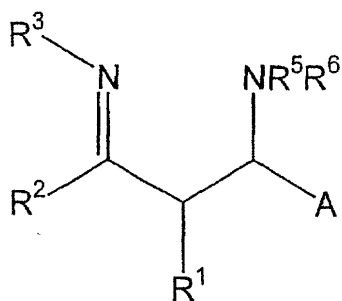
R⁴ は H を示し、

R⁵ 及び R⁶ はそれぞれメチルを示すか又は一緒になって - (CH₂)₂ - O - (CH₂)₂ - を形成し、

A はフェニル、2 - クロロフェニル、2 - メトキシフェニル、2 - ニトロフェニル又はピリジン - 3 - イルを示す。 }

で表わされる化合物又はその薬学的に許容し得る塩を製造するにあたり、一般式 (I I)

【化 7】



II

(式中、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶ 及び A は上記に定義した通りである。)

で表わされるイミンと適当な還元剤を反応させる、上記化合物又はその塩の製造方法。

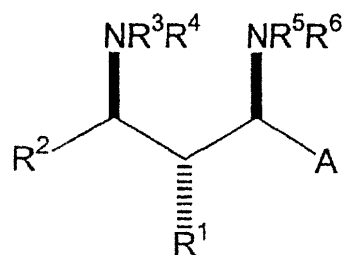
【請求項 8】

還元剤が錯体ヒドリドである、請求項 7 記載の方法。

【請求項 9】

一般式 (anti, anti-I)

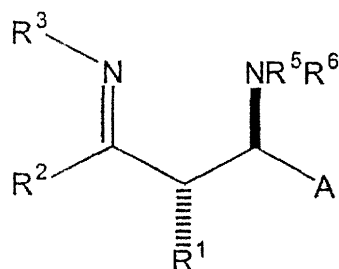
【化 8】

**anti,anti-I**

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び A は請求項 7 で定義した通りである。)

で表わされる化合物又はその薬学的に許容し得る塩をジアステレオ選択的製造するにあたり、一般式 (anti-II)

【化 9】

**anti-II**

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 及び A は上記に定義した通りである。)

で表わされるイミンと、水素化ホウ素シアノ亜鉛 ($ZnCNBH_3$)、 $LiBH_4$ 、 $NaBH_4$ 、 $NaBH_3CN$ 又は $NaBH(OC(=O)CH_3)_3$ より成る群から選ばれた適当な還元剤をアルコール性溶剤中で反応させる、請求項 7 又は 8 記載の方法。

【請求項 10】

水素化ホウ素シアノ亜鉛、 $LiBH_4$ 、 $NaBH_4$ 、 $NaBH_3CN$ 又は $NaBH(OC(=O)CH_3)_3$ との反応をメタノール中で 0 ~ 室温で 8 ~ 24 時間実施する、請求項 9 記載の方法。

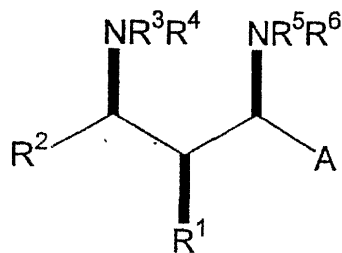
【請求項 11】

上記反応を 10 ~ 14 時間実施する、請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】

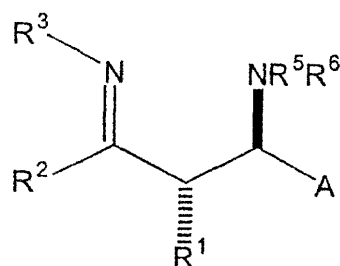
一般式 (syn, syn-I)

【化 1 0】

**syn,syn-I**

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び A は請求項 7 で定義した通りである。
)
 で表わされる化合物又はその薬学的に許容し得る塩をジアステレオ選択的製造するにあたり、一般式 (anti-II)

【化 1 1】

**anti-II**

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 及び A は上記に定義した通りである。)
 で表わされるイミンと、L - セレクトライド (L - S e l e c t r i d e) 又はジイソブチルアルミニウムヒドリドより成る群から選ばれた適当な還元剤をエーテル性溶剤中で反応させる、請求項 7 又は 8 記載の方法。

【請求項 1 3】

L - セレクトライド又はジイソブチルアルミニウムヒドリドとの反応をテトラヒドロフラン中で 0 から室温に加温しながら 8 ~ 24 時間かけて実施する、請求項 1 2 記載の方法。

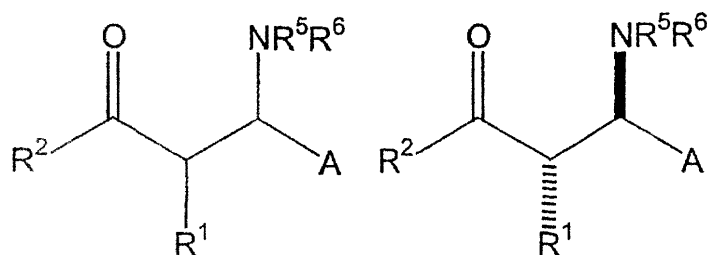
【請求項 1 4】

上記反応を 10 ~ 14 時間かけて実施する、請求項 1 3 記載の方法。

【請求項 1 5】

一般式 (I I) 又は (anti-II) で表わされるイミンを、マンニッヒ塩基 (I I I) 又は (anti-III)

【化 1 2】



III

anti-III

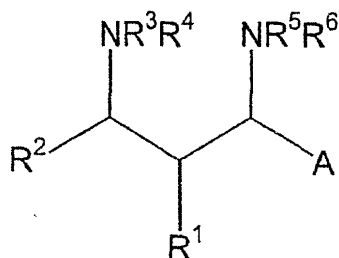
(式中、 $R^1 \sim R^6$ 及び A は請求項 7 で定義した通りである。)

るアミン(式(I I)又は(anti-II)中の R^3 がHを意味しない場合)と、そして酢酸アンモニウム(式(I I)又は(anti-II)中の R^3 がHを意味する場合)とエーテル性又はアルコール性溶剤中で反応させることによって製造する、請求項 7 ~ 14 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 1 6】

一般式(I)

【化 1 3】



I

{ 式中、

R^1 はメチル又はエチルを示し、

R^2 はメチル、エチル又はフェニルを示し、

又は

R^1 及び R^2 は、一緒になって $-(CH_2)_4-$ を形成し、

R^3 及び R^4 はHを示し、

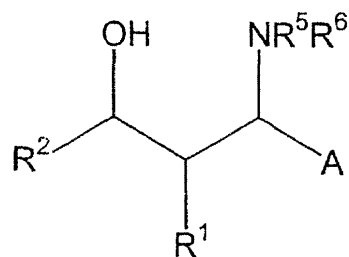
R^5 及び R^6 はそれぞれメチルを示すか又は一緒になって $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ を形成し、

A はフェニル、2-クロロフェニル、2-メトキシフェニル、2-ニトロフェニル又はピリジン-3-イルを示す。 }

で表わされる化合物又はその薬学的に許容し得る塩を、次の処理工程：

(a) 一般式(IV)

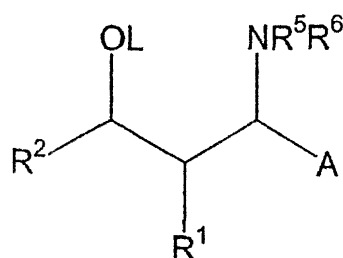
【化 1 4】



IV

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 及び A は上記に定義した通りである。)
 で表わされるアミノアルコールを一般式 (V)

【化 1 5】



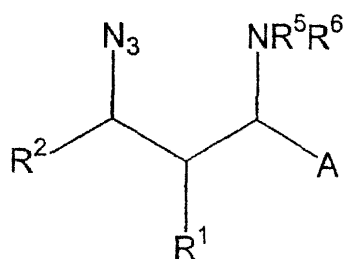
V

(式中、L はメシル又はトシルを意味し、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 及び A は上記に定義した通りである。)

で表わされる化合物に変え、

(b) 一般式 (V) で表わされる化合物を一般式 (VI)

【化 1 6】



VI

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 及び A は上記に定義した通りである。)
 で表わされるアジドに変え

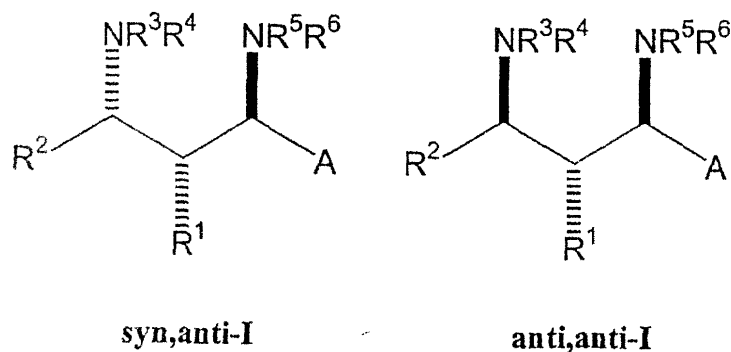
ついで

(c) 一般式 (VI) で表わされるアジドを還元して一般式 (I) で表わされるジアミン
 とすることによる、上記一般式 (I) で表わされるジアミンの製造方法。

【請求項 17】

一般式 (syn, anti-I) 又は (anti, anti-I)

【化 17】

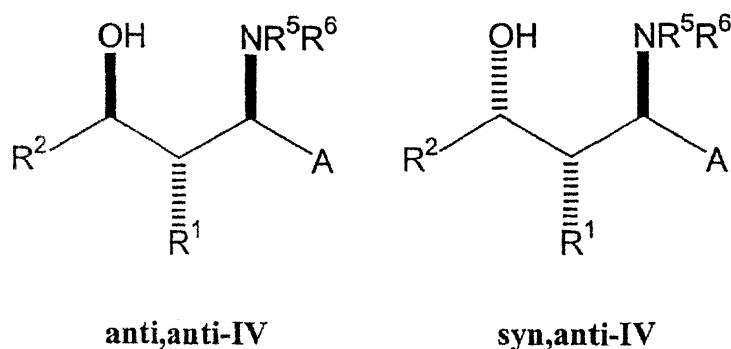


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び A は請求項 17 で定義した通りである。)

で表わされる化合物又はその薬学的に許容し得る塩を、
次の処理工程：

(a') 一般式 (anti, anti-IV) 又は (syn, anti-IV)

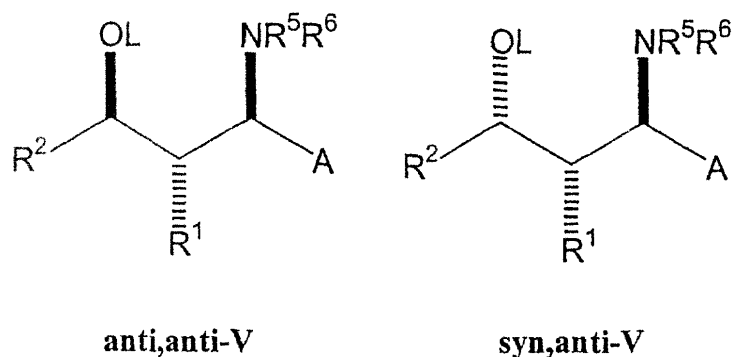
【化 18】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 及び A は上記に定義した通りである。)

で表わされるアミノアルコールを一般式 (anti, anti-V) 又は (syn, anti-V)

【化 19】



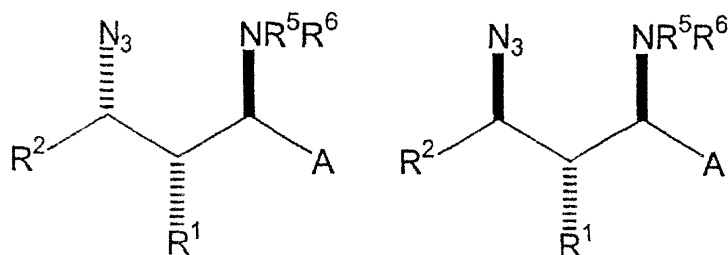
(式中、L はメシル又はトシルを意味し、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 及び A は上記に定義した通りである。)

する。)

で表わされる化合物に変え、

(b') 一般式 (anti, anti-V) 又は (syn, anti-V) で表わされる化合物を一般式 (syn, anti-VI) 又は (anti, anti-VI)

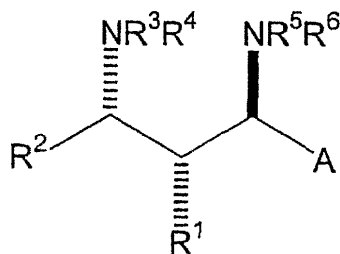
【化 2 0】

**syn,anti-VI****anti,anti-VI** ;(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び A は上記に定義した通りである。)で表わされるアジドに変えついで(c') 一般式 (syn, anti-VI) 又は (anti, anti-VI) で表わされるアジドを還元して一般式 (syn, anti-I) 又は (anti, anti-I) で表わされるジアミンとすることによってジアステレオ選択的製造する、請求項 16 記載の方法。

【請求項 18】

一般式 (syn, anti-I)

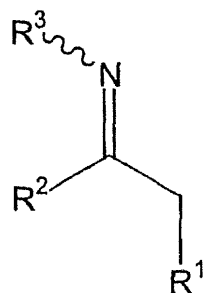
【化 2 1】

**syn,anti-I** ,

{ 式中、

 R^1 はメチル又はエチルを示し、 R^2 はメチル、エチル又はフェニルを示し、又は R^1 及び R^2 は、一緒になって $-(CH_2)_4-$ を形成し、 R^3 は H、n-プロピル、又は $-CH_2-$ フェニルを示し、 R^4 は H を示し、 R^5 及び R^6 はそれぞれメチルを示すか又は一緒になって $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ を形成し、A はフェニル、2-クロロフェニル、2-メトキシフェニル、2-ニトロフェニル又はピリジン-3-イルを示す。}で表わされる化合物又はその薬学的に許容し得る塩を、次の処理工程：(a a) 一般式 (VII)

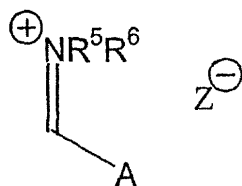
【化 2 2】



VII

(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は上記に定義した通りである。)
 で表わされるイミンを一般式 (VII))

【化 2 3】



VIII

(式中、 R^5 、 R^6 及び A は上記定義した通りであり、 Z^- は適当な対イオンである。)
 で表わされるイミニウム塩と反応させ、

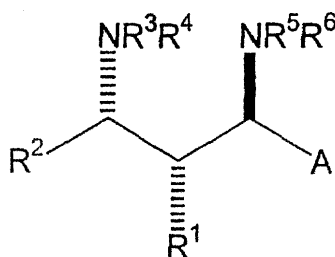
(b b) 引き続き還元させる

ことによる、上記一般式 (syn, anti-I) で表わされる化合物の製造方法。

【請求項 19】

一般式 (syn, anti-I)

【化 2 4】



syn,anti-I

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び A は請求項 18 で定義した通りであり、 R^3 は H を意味する。)

で表わされる化合物を製造するにあたり、

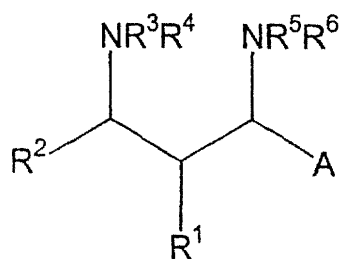
別の処理工程 (c c) で一般式 (syn, anti-I) で表わされる化合物 [式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び A は請求項 18 で定義した通りであり、 R^3 は $-(CH_2)-$ フェニル (式中、フェニルは C_{1-6} - アルキルによって置換されていてよい。) を意味する。] を白金、パラジウム及びニッケルから選ばれる遷移金属の存在下で水素 (H_2) と反応

させる、請求項 18 記載の方法。

【請求項 20】

一般式 (I)

【化 25】



I

{ 式中、

R^1 はメチル又はエチルを示し、

R^2 はメチル、エチル又はフェニルを示し、

又は

R^1 及び R^2 は、一緒になって $-(CH_2)_4-$ を形成し、

R^3 は $C(=O)R^7$ を示し、

R^4 は H を示し、

R^5 及び R^6 はそれぞれメチルを示すか又は一緒になって $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ を形成し、

A はフェニル、2-クロロフェニル、2-メトキシフェニル、2-ニトロフェニル又はピリジン-3-イルを示し、

R^7 はメチル、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル又は 2-メチルフェニルを示す。}

で表わされる化合物又はその薬学的に許容し得る塩、又はラセミ化合物として、1 種以上のジアステレオマー又は 1 種以上の対掌体の形で存在する上記化合物を製造するにあたり、一般式 (I) で表わされる化合物 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び A は上記定義した通りであり、 R^3 は H を意味する。) 又はラセミ化合物として、1 種以上のジアステレオマー又は 1 種以上の対掌体の形で存在する上記化合物とアシル化剤を反応させる、上記一般式 (I) で表わされる化合物の製造方法。

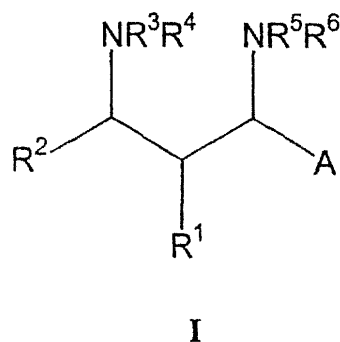
【請求項 21】

アシル化剤が一般式 $R^7-C(=O)-Cl$ (式中、 R^7 はメチル、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル又は 2-メチルフェニルを示す。) で表わされる酸クロライドである、請求項 20 記載の方法。

【請求項 22】

ラセミ化合物として、1 種以上のジアステレオマー又は 1 種以上の対掌体の形で存在する、有効物質としての一般式 (I)

【化 2 6】



{ 式中、

R^1 はメチル又はエチルを示し、

R^2 はメチル、エチル又はフェニルを示し、

又は

R^1 及び R^2 は、一緒になって $-(CH_2)_4-$ を形成し、

R^3 は H、 n -プロピル、 $-CH_2-$ フェニル又は $C(=O)R^7$ を示し、

R^4 は H を示し、

R^5 及び R^6 はそれぞれメチルを示すか又は一緒になって $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ を形成し、

A はフェニル、2-クロロフェニル、2-メトキシフェニル、2-ニトロフェニル又はピリジン-3-イルを示し、

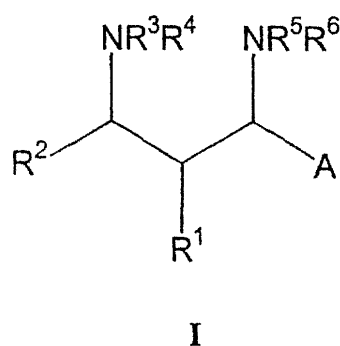
R^7 はメチル、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル又は 2-メチルフェニルを示す。}

で表わされる化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含有する、痛みの治療及び（又は）予防用医薬。

【請求項 2 3】

ラセミ化合物として、1 種以上のジアステレオマー又は 1 種以上の対掌体の形で存在する、有効物質としての一般式 (I)

【化 2 7】



{ 式中、

R^1 はメチル又はエチルを示し、

R^2 はメチル、エチル又はフェニルを示し、

又は

R^1 及び R^2 は、一緒になって $-(CH_2)_4-$ を形成し、

R^3 は H、 n -プロピル、 $-CH_2-$ フェニル又は $C(=O)R^7$ を示し、

R^4 は H を示し、

R^5 及び R^6 はそれぞれメチルを示すか又は一緒になって $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$

）₂ - を形成し、

A はフェニル、2 - クロロフェニル、2 - メトキシフェニル、2 - ニトロフェニル又はピリジン - 3 - イルを示し、

R⁷ はメチル、フェニル、2 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル又は2 - メチルフェニルを示す。}

で表わされる化合物又はその薬学的に許容し得る塩を、痛みの治療及び（又は）予防用医薬の製造に使用する方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 0 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 0 1】

本発明は、置換されたプロパン - 1 , 3 - ジアミン - 3 , 4 - 誘導体、その製造方法、これを含む医薬及び薬学的調合物及びこれを痛み、尿失禁、かゆみ刺激、耳鳴及び（又は）下痢の治療用医薬の製造に使用する方法に関する。

【背景技術】

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 0 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 0 2】

慢性及び非慢性痛状態の治療は医療において重要な意味を有する。したがって慢性及び非慢性痛状態の患者に合い、かつ目的にかなった治療への十分に有効な治療が世界的に要求されている。但しこの場合これは患者に対して効果があり、そして満足のいく痛みの治療を意味する。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 0 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 0 3】

モルフィンのような古典的オピオイドは強い痛みないし著しく強い痛みの治療に十分に有効である。その使用は公知の副作用、たとえば呼吸抑制、嘔吐、鎮静、便秘及び耐薬性発生によって制限される。更にこれは特に腫瘍患者が煩う神経障害性又は付随する痛みにあまり有効でない。

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 0 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 0 4】

したがって本発明の課題は、鎮痛に有効な化合物（これは痛みの治療、特に慢性及び神経障害性痛にも適する）を提供することにある。更にこの化合物は、通常 μ - レセプター親和性を有するオピオイド、たとえばモルフィンの使用で生じる副作用、たとえば悪心、嘔吐、依存、呼吸抑制又は便秘を可能な限り引き起こしてはならない。

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 0 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0008】

一般式 (I) で表わされる下記化合物は当該技術水準ですでに周知であるが (Synlett (1997), 177-178)、これを痛み、尿失禁、かゆみ刺激、耳鳴及び (又は) 下痢の治療及び (又は) 予防用医薬の形で又はこの医薬の製造に使用する方法は開示されていない: N, N - ジメチル - [フェニル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - シクロヘキシル) - メチル] - アミン、N, N - ジメチル - [(2 - モルホリン - 4 - イル - シクロヘキシル) - フェニル - メチル] - アミン、4 - [フェニル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - シクロヘキシル) - メチル] - ピロリジン、4 - [フェニル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - シクロヘキシル) - メチル] - モルホリン、1 - [フェニル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - シクロヘキシル) - メチル] - ピペリジン、1 - [2 - メチル - 1 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - シクロヘキシル) - プロピル] - ピペリジン、N, N - ジメチル - (2 - メチル - 1, 3 - ジフェニル - 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル) - アミン、N, N - ジメチル - (2 - メチル - 1, 3 - ジフェニル - 3 - (N, N - ジエチルアミノ) - プロピル) - アミン、4 - (1, 3 - ジフェニル - 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル) - モルホリン、N, N - ジメチル - (2 - メチル - 1 - フェニル - 3 - (モルホリン - 4 - イル) - ペンチル) - アミン、ベンジル - [2 - (ジメチルアミノ - フェニル - メチル) - シクロヘキシル] - アミン、(2 - メチル - 1, 3 - ジフェニル - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - プロピル - アミン。したがってこれらの化合物は、これらを製造する本発明の方法、これを含む医薬として並びにこれを痛み、尿失禁、かゆみ刺激、耳鳴及び (又は) 下痢の治療及び (又は) 予防用医薬の製造に使用する方法に関するかぎり本発明の対象でもある。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0045

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0045】

マンニヒ塩基 (III) の製造は、それ自体文献公知であり、たとえば欧州特許出願 (A2) 第1043307号及び第1043306号明細書中に詳細に説明されている。これらの欧州特許を本明細書に参考として引用して援用する。したがって第二アミンHN⁵R⁶の一般式(XI)で表わされるエノン(これは式(XI)で表わされるケトン⁵を一般式(X)で表わされるアルデヒドでアルドール縮合することによって得られる)への1、4 - 付加は、通例立体異性体の混合物として存在する所望のマンニヒ塩基(III)(米国特許第4017637号明細書)を生じることができる。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0052

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0052】

この方法を式(I)で表わされる本発明の化合物が好ましくは特定の相対配置で得られる様に適用することができる。一般式で表わされるアミノアルコール(anti, anti-IV) - 相対配置(anti, anti)を有するアミノアルコール(IV) - から出発した場合、処理工程(a')は好ましくは化合物(anti, anti-V)に対する立体化学の維持下で進行する。一方、引き続きのアジド形成(b')はO - L - 炭素原子の立体中心の配置の反転下で進行し、それによってアジド(syn, anti-VI)が生じる。(syn, anti-VI)の引き続きの還元はジアミン(syn, anti-I)を生じる。

【誤訳訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0065

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0065】

一般式(I)で表わされる本発明の化合物[式中、基 R^3 及び R^4 は C_{1-12} -アルキル、-(C_{1-6} -アルキル)-アリール、ヘテロシクリル又は-(C_{1-6} -アルキル)-ヘテロシクリルを示すか又は一緒になって-(CH_2) $_n$ -($n=3, 4, 5, 6$ 又は7)又は-(CH_2) $_2$ -X-(CH_2) $_2$ -(X=O、S又は NR^8)を形成し、その際-(CH_2) $_n$ -又は-(CH_2) $_2$ -X-(CH_2) $_2$ -は置換されていないか又は C_{1-6} -アルキルによって置換されている。]は、たとえば対応するイミン(これはその互変異性エナミン(XII)の形で存在する。)を対応するイミニウム塩(VIII)と反応させ、ついでたとえば $NaBH_4$ を用いてメタノール中で還元させることによって得ることができる(Synlett (1997) 177-178)。

【誤訳訂正10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0071

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0071】

驚くべきことに、一般式(I)で表わされる本発明の化合物は鎮痛作用を示すので、これを含む医薬は好ましくは痛みの状態、たとえば急性痛、慢性痛又は神経障害性痛、特に強いしより強い痛みの予防及び(又は)治療に使用される。このことは本発明の医薬が下痢、尿失禁、かゆみ刺激及び(又は)耳鳴の治療に使用することができることから明白である。

【誤訳訂正11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0072

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0072】

本発明のもう一つの対象は式(I)で表わされるジアミン又はその薬学的に許容し得る塩少なくとも1個を痛み、下痢、尿失禁、かゆみ刺激及び(又は)耳鳴の予防及び(又は)治療用医薬の製造に使用する方法に関する。