

【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10月1日(2009.10.1)

【公表番号】特表2005-506985(P2005-506985A)

【公表日】平成17年3月10日(2005.3.10)

【年通号数】公開・登録公報2005-010

【出願番号】特願2003-528819(P2003-528819)

【国際特許分類】

C 07 D 489/12 (2006.01)

A 61 K 31/485 (2006.01)

A 61 P 25/36 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 489/12

A 61 K 31/485

A 61 P 25/36

A 61 P 29/00

【誤訳訂正書】

【提出日】平成21年8月12日(2009.8.12)

【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

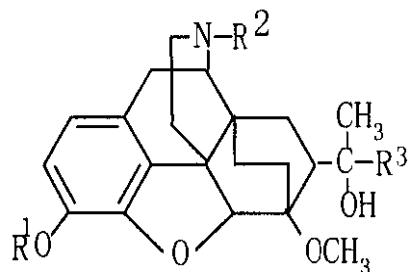
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)で表されるオリパビン誘導体、またはその非毒性の薬剤学的に許容される塩：

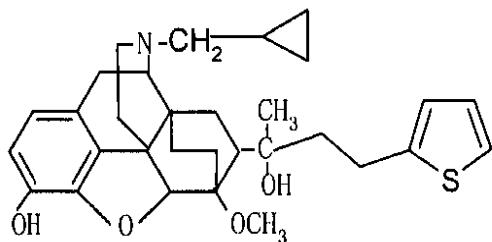


(I)

[式中、R¹は水素またはメチルであり、R²はメチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチルまたはアリルであり、R³はチオフェニルエチルである]。

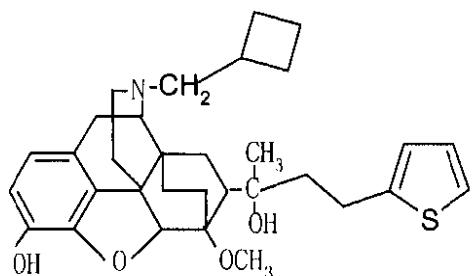
【請求項2】

以下の式で表される化合物であることを特徴とする、請求項1のオリパビン誘導体またはその非毒性の薬剤学的に許容される塩：



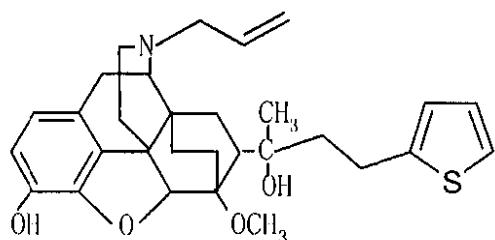
【請求項 3】

以下の式で表される化合物であることを特徴とする、請求項1のオリパビン誘導体またはその非毒性の薬剤学的に許容される塩。



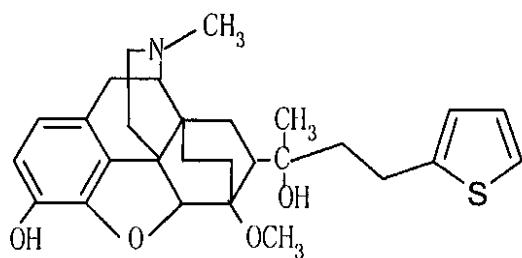
【請求項 4】

以下の式で表される化合物であることを特徴とする、請求項1のオリパビン誘導体またはその非毒性の薬剤学的に許容される塩。



【請求項 5】

以下の式で表される化合物であることを特徴とする、請求項1のオリパビン誘導体またはその非毒性の薬剤学的に許容される塩。



【請求項 6】

活性成分として請求項1～5のいずれか1項に記載のオリパビン誘導体またはその非毒性の薬剤学的に許容される塩、及び薬剤学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 7】

鎮痛薬またはアヘン依存症解毒薬を調製するための、請求項1～5のいずれか1項に記載のオリパビン誘導体またはその非毒性の薬剤学的に許容される塩の使用。

【誤訳訂正 2】**【訂正対象書類名】**明細書**【訂正対象項目名】**0001**【訂正方法】**変更**【訂正の内容】****【0001】**

本発明は、新規オリパビン誘導体、その非毒性の薬剤学的に許容される塩、および鎮痛薬またはアヘン依存症解毒薬の調製におけるそれらの使用に関する。

【誤訳訂正 3】**【訂正対象書類名】**明細書**【訂正対象項目名】**0007**【訂正方法】**変更**【訂正の内容】****【0007】**

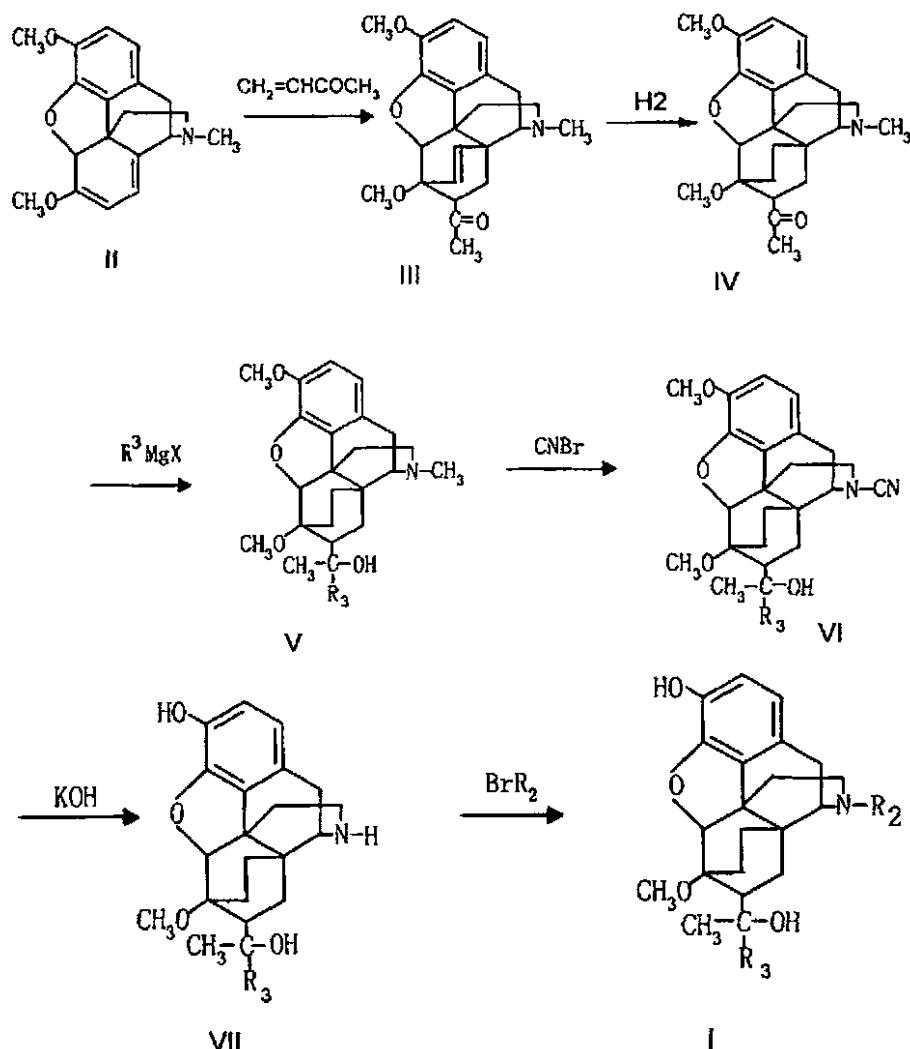
従って、本発明はある態様において、式(I)で表される新規オリパビン誘導体およびその非毒性の薬剤学的に許容される塩を提供することを目的とする。

本発明は別の態様において、活性成分として、式(I)で表されるオリパビン誘導体及び又はその非毒性の薬剤学的に許容される塩、及び薬剤学的に許容される担体とを含む医薬組成物に関する。

【誤訳訂正 4】**【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】**

本発明のオリパビン誘導体は、以下の反応スキームにより調製することができる：

【化1】



【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0011

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0011】

出発物質であるテバイン(II)を、ディールス・アルダー反応によりメチルビニルケトンと反応させて、式IIIの化合物を収率80~90%で得；得られた式IIIの化合物を、パラジウム触媒の存在下で水素化して、式IVの化合物を得、得られた式IVの化合物をグリニヤール付加反応により臭化チオフェニルエチルマグネシウムと反応させて、式Vの化合物を得；式Vの化合物を臭化シアノと反応させて、N-シアノ基により置換された式VIの化合物を得、式VIの化合物を水酸化カリウムで加水分解して、主要な中間体である式VIIの化合物を得る。最後に式VIIの化合物を窒素原子上でのアルキル化反応に供して、目的化合物を得る。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0012

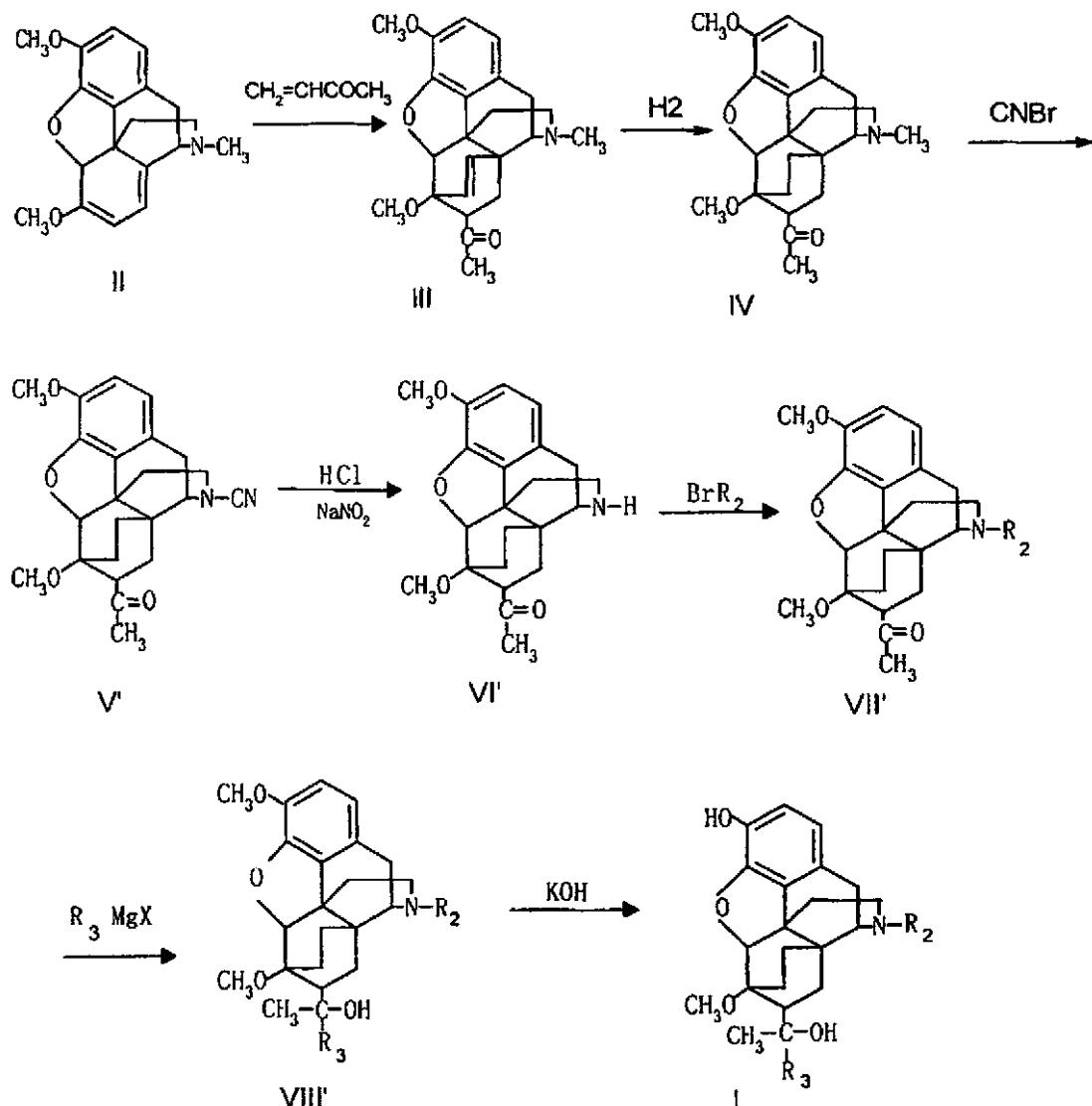
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0012】

R^3 がシクロアルキルメチル（該シクロアルキルメチルのシクロアルキルは、3～6個の炭素原子を有する）である本発明の化合物は、以下のスキームにより調製することができる。

【化2】



最初のスキームで得られる式IVの中間体を、臭化シアノと反応させて、N-シアノ基で置換された式V'の化合物を得、得られた式V'の化合物を、HCl及びNaNO₂で加水分解してVI'の化合物を得；得られた式VI'の化合物をシクロプロピルメチルブロマイドと反応させて、式VII'の中間体を得；式VII'の中間体を、グリニヤール付加反応に供し、次いでデメトキシ化して式Iの目的化合物を得る。

【誤訳訂正7】

【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】

1.2 結果

【表1】

化合物の抗侵害活性

化合物	酢酸身もだえ試験		ホットプレート試験	
	ED ₅₀ (mg/kg)	最大薬効(%)	ED ₅₀ (mg/kg)	最大薬効(%)
I ₁	116	100.0	860	81.7
I ₂	測定せず	測定せず	159	71.2
I ₄	測定せず	測定せず	15	100

マウスホットプレート試験では、化合物I₁の化合物の鎮痛薬用量 - 応答曲線は、ブブレノルフィンのものと似ており、その最大薬効は100%未満であり、これは、用量依存性の部分的なアゴニスト特性を生じた。化合物I₁の化合物の薬効は、特に重傷の鎮痛モデルにおいて、ブブレノルフィンより強かった。

マウス酢酸身もだえ試験では、化合物I₁の最大鎮痛活性は100%に達したが、ブブレノルフィンでは90%であった。ホットプレート試験では、化合物I₁の最大鎮痛活性は81.7%であったが、ブブレノルフィンのそれは40%であった(表2)。ラット5お湯浴試験とラットホルムアルデヒド試験では、化合物I₁の薬効と力価は、ブブレノルフィンのそれより強かった(表3)。アカゲザル尾払いの試験では、化合物I₁ 16 μg/kgを筋肉内投与(im)または6~24 μg/kgを経口投与(po)すると、用量の上昇とともに尾払いの潜伏時間が延長したが、後者の作用は前者よりは弱かった(表4)。上記結果から、化合物I₁は好適な抗侵害活性を示した。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0038

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0038】

マウスホットプレート試験で、経口および皮下投与した化合物I₁の鎮痛作用を比較した(図1参照)。経口ED₅₀値は皮下ED₅₀値の5.4倍であったが、これらの最大薬効はほとんど同じであった。同じ試験で、ブブレノルフィン経口のED₅₀値は皮下の12.4倍であった。他の鎮痛モデルでは、化合物I₁の経口ED₅₀値/皮下ED₅₀値の比は、ブブレノルフィンより低かった(表5)。上記結果は、化合物I₁の生物学的利用能が、ブブレノルフィンより高く、化合物I₁の有効用量の範囲は、2つの鎮痛モデルで1~3 mg/kgであることを示した。

【誤訳訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0043

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0043】

2. 心理的依存性実験

(1) マウスにおける馴化位置選択試験 (conditioned place preference testing)

化合物I₁の注入後直ちに、オスのスイスマウス(体重18~22 g)を1つのコンパートメント中に40分間閉じこめ、食塩水注入後に別のコンパートメントに閉じこめた。薬剤を注入した動物は、1つの端のコンパートメントA.M.に閉じこめ、食塩水の注入後は他の端のコンパートメントP.M.に閉じこめた。この意図的な馴化サイクルを5日間行った。6日目に、動物を中間の真ん中のコンパートメントに入れ、各コンパートメントに自由に行けるようにした。薬剤と対をなすコンパートメントで過ごした時間を測定し

た。

結果を表8に示す。表8から明らかなように、モルヒネ(10mg/kg)とブプレノルフ
ィン(0.3mg/kg)および化合物I₁(3と10mg/kg)は、有意な馴化位置選択を誘導
した。