

【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6月2日(2016.6.2)

【公表番号】特表2015-514728(P2015-514728A)
 【公表日】平成27年5月21日(2015.5.21)
 【年通号数】公開・登録公報2015-034
 【出願番号】特願2015-506121(P2015-506121)
 【国際特許分類】

C 0 7 D 213/82 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)
 A 6 1 P 13/10 (2006.01)
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)
 A 6 1 P 25/22 (2006.01)
 A 6 1 P 25/06 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/30 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 213/82 C S P
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 13/10
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/22
 A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/30
 A 6 1 P 21/00

【誤訳訂正書】

【提出日】平成28年4月5日(2016.4.5)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

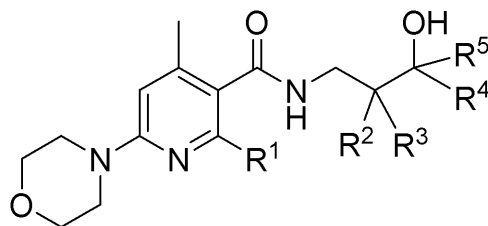
【訂正対象項目名】0018

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0018】

【化1】



(I)

[式中、

R^1 は、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換されている C_{2-6} - 脂肪族残基；または各々の場合において、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換されており、各々の場合において、場合により C_{1-4} 脂肪族基（同様に非置換であっても、または一置換もしくは多置換されていてもよい）を介して架橋されている、 C_{3-6} - 脂環式残基または 3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基を表すか；

または OR^6 を表し、ここで、 R^6 は非置換であるかまたは一置換もしくは多置換されている C_{1-6} - 脂肪族残基；または非置換であるかまたは一置換もしくは多置換されている C_{3-6} - 脂環式残基を表し；

R^2 および R^3 は互いに独立に、 H ； F ； Cl ； Br ； I ； CN ； CH_2F ； CHF_2 ； CF_3 ； OH ； OCH_2F ； $OCHF_2$ ； OCF_3 ； SCF_3 ； C_{1-4} - 脂肪族残基もしくは $O-C_{1-4}$ 脂肪族残基（ここで、 C_{1-4} 脂肪族残基は、各々の場合において非置換であってもまたは一置換もしくは多置換されていてもよい）；または各々の場合において非置換であるかまたは一置換もしくは多置換されている C_{3-6} - 脂環式残基または 3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基を表し；

ただし、 R^2 および R^3 の少なくとも 1 つは、 H を表すか、または炭素原子を介して（上位構造の、すなわち一般式（I）の残りの部分に）連結されていることを条件とし、

R^4 および R^5 は互いに独立に、 H ； CH_2F ； CHF_2 ； CF_3 ； C_{1-4} - 脂肪族残基（ここで C_{1-4} 脂肪族残基は非置換であってもまたは一置換もしくは多置換されていてもよい）；または各々の場合において非置換であるかまたは一置換もしくは多置換されている C_{3-6} - 脂環式残基または 3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基を表し；

ただし、 R^4 および / または R^5 が 3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基を表す場合、当該 3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基は、炭素原子を介して（上位構造の、すなわち一般式（I）の残りの部分に）連結されていることを条件とし、

あるいは、

R^2 および R^3

および / または R^4 および R^5

は対になって、各々の場合において互いに独立に、これらを連結している炭素原子と一緒に、各々の場合において非置換であるかまたは一置換もしくは多置換されている C_{3-10} - 脂環式残基または 3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基を形成し、

そして、 R^2 および R^3 のそれぞれの残りの置換基は、それぞれ互いに独立に、 H ； F ； Cl ； Br ； I ； CN ； CH_2F ； CHF_2 ； CF_3 ； OH ； OCH_2F ； $OCHF_2$ ； OCF_3 ； SCF_3 ； C_{1-4} - 脂肪族残基または $O-C_{1-4}$ 脂肪族残基（ここで各々の場合において C_{1-4} 脂肪族残基は非置換であってもまたは一置換もしくは多置換されていてもよい）；または各々の場合において非置換であるかまたは一置換もしくは多置換されている C_{3-6} - 脂環式残基または 3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基を表し、

ただし、 R^2 および R^3 の少なくとも 1 つは、 H を表すか、または炭素原子を介して連結されていることを条件とし、

そして、 R^4 および R^5 のそれぞれの残りの置換基は、それぞれ互いに独立に、 H ； CH_2F ； CHF_2 ； CF_3 ； C_{1-4} - 脂肪族残基（ここで C_{1-4} 脂肪族残基は非置換であってもまたは一置換もしくは多置換されていてもよい）；または各々の場合において非置換であるかまたは一置換もしくは多置換されている C_{3-6} - 脂環式残基または 3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基を表し；

ただし、 R^4 および / または R^5 が 3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基を表す場合、当該 3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基は、炭素原子を介して連結されていることを条件とし、

あるいは、

R^2 および R^4 は、これらを連結している炭素原子と一緒に、各々の場合において非置換であるかまたは一置換もしくは多置換されている C_{3-10} - 脂環式残基または 3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基を形成し、

そして、 R^3 は、 H ； F ； Cl ； Br ； I ； CN ； CH_2F ； CHF_2 ； CF_3 ； OH ； OCH_2F ； $OCHF_2$ ； OCF_3 ； SCF_3 ； C_{1-4} - 脂肪族残基または $O-C_{1-4}$

- 4 脂肪族残基（ここで C_{1-4} 脂肪族残基は各々の場合において非置換であってもまたは一置換もしくは多置換されていてもよい）；または各々の場合において非置換であるかまたは一置換もしくは多置換されている C_{3-6} - 脂環式残基または 3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基を表し；

そして R^5 は、 H ； CH_2F ； CHF_2 ； CF_3 ； C_{1-4} - 脂肪族残基（ここで C_{1-4} 脂肪族残基は非置換であってもまたは一置換もしくは多置換されていてもよい）；または各々の場合において非置換であるかまたは一置換もしくは多置換されている C_{3-6} - 脂環式残基または 3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基を表し；

ただし、 R^5 が 3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基を表す場合、当該 3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基は、炭素原子を介して連結されていることを条件とし、

ここで、「脂肪族基」および「脂肪族残基」は、各々の場合において、分枝鎖状または非分枝鎖状、飽和または不飽和であってよく、

ここで、「脂環式残基」および「ヘテロ脂環式残基」は、各々の場合において、飽和または不飽和であってよく、

ここで、「脂肪族基」および「脂肪族残基」についての「一置換もしくは多置換されている」は、対応する残基または基について、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 NH_2 、 NH （ C_{1-4} 脂肪族残基）、 N （ C_{1-4} 脂肪族残基） $_2$ 、 $NH-C(=O)-C_{1-4}$ 脂肪族残基、 N （ C_{1-4} - 脂肪族残基）- $C(=O)-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 $NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 N （ C_{1-4} - 脂肪族残基）- $S(=O)_2-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 $=O$ 、 OH 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 $O-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 $O-C(=O)-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 SH 、 SCF_3 、 $S-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 $S(=O)_2OH$ 、 $S(=O)-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 $S(=O)_2-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 $S(=O)_2-O-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 $S(=O)_2-NH-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 $S(=O)_2-N$ （ C_{1-4} - 脂肪族残基） $_2$ 、 CN 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CHO 、 $COOH$ 、 C_{1-4} - 脂肪族残基、 CH_2OH 、 CH_2-OCH_3 、 C_2H_4-OH 、 $C_2H_4-OCH_3$ 、 CH_2-CF_3 、 $C(=O)-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 $C(=O)-O-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 C_{3-6} - 脂環式残基、3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基、 $C(=O)-NH_2$ 、 $C(=O)-NH$ （ C_{1-4} 脂肪族残基）および $C(=O)-N$ （ C_{1-4} 脂肪族残基） $_2$ からなる群から選択される少なくとも一つの置換基による、それぞれ互いに独立した一つまたは複数の水素原子の置換に関し；

ここで、「脂環式残基」および「ヘテロ脂環式残基」についての「一置換もしくは多置換されている」は、対応する残基について、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 NH_2 、 NH （ C_{1-4} 脂肪族残基）、 N （ C_{1-4} 脂肪族残基） $_2$ 、 $NH-C(=O)-C_{1-4}$ 脂肪族残基、 N （ C_{1-4} - 脂肪族残基）- $C(=O)-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 $NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ 脂肪族残基、 N （ C_{1-4} - 脂肪族残基）- $S(=O)_2-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 $=O$ 、 OH 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 $O-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 $O-C(=O)-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 SH 、 SCF_3 、 $S-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 $S(=O)_2OH$ 、 $S(=O)-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 $S(=O)_2-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 $S(=O)_2-O-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 $S(=O)_2-NH-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 $S(=O)_2-N$ （ C_{1-4} - 脂肪族残基） $_2$ 、 CN 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CHO 、 $COOH$ 、 C_{1-4} - 脂肪族残基、 CH_2OH 、 CH_2-OCH_3 、 C_2H_4-OH 、 $C_2H_4-OCH_3$ 、 CH_2-CF_3 、 $C(=O)-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 $C(=O)-O-C_{1-4}$ - 脂肪族残基、 C_{3-6} - 脂環式残基、3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基、 $C(=O)-NH_2$ 、 $C(=O)-NH$ （ C_{1-4} 脂肪族残基）および $C(=O)-N$ （ C_{1-4} 脂肪族残基） $_2$ からなる群から選択される少なくとも一つの置換基による、それぞれ互いに独立した一つまたは複数の水素原子の置換に関する]であって、

場合により単一の立体異性体もしくは立体異性体の混合物の形態で、遊離化合物ならびに / または生理学的に許容可能なその塩および / もしくは生理学的に許容可能なその溶媒和物、特に水和物の形態である化合物に関する。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0036

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0036】

本発明による化合物は、置換基、例えば、 R^1 、 R^2 および R^3 （第一世代置換基）によって定義され、適切ならばそれらの一部が置換されている（第二世代置換基）。定義に応じて、これらの置換基の置換基はそれらの部分に関して再置換されることができる（第三世代置換基）。例えば、 R^1 が $=C_{2-6}$ 脂肪族残基（第一世代置換基）であれば、次いで該 C_{2-6} 脂肪族残基はその一部が例えば $NH-C_{1-4}$ 脂肪族残基（第二世代置換基）で置換されていてよい。これにより、官能基 $R^1 = (C_{2-6}$ 脂肪族残基 - $NH-C_{1-4}$ 脂肪族残基) が生成される。次いで、 $NH-C_{1-4}$ 脂肪族残基はその一部が例えば $C1$ （第三世代置換基）で再置換され得る。全体では、これにより、 $NH-C_{1-4}$ 脂肪族残基の C_{1-4} 脂肪族残基が $C1$ によって置換されている官能基 $R^1 = C_{2-6}$ 脂肪族残基 - $NH-C_{1-4}$ 脂肪族残基が生成される。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

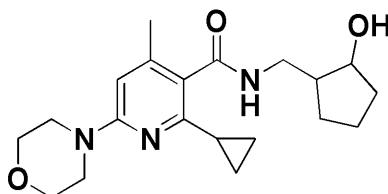
【訂正対象項目名】0134

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0134】

【化16】



ジクロロメタン（20 ml）における 2 - シクロプロピル - 4 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸（実施例 1 の a）～ d）欄に記載される方法により合成した）（0.50 g、1.91 mmol）の溶液に、N - エチル - ジイソプロピルアミン（0.81 ml、4.77 mmol）、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドヒドロクロリド（0.42 g、2.29 mmol）および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（0.05 g、0.38 mmol）を添加する。混合物を RT で 15 分間攪拌し、次いで 0 に冷却した後、2 - (アミノメチル)シクロペンタノール（0.22 g、1.91 mmol）を添加し、攪拌を 3 日間続ける。反応の完了後に、該混合物を酢酸エチルおよび 10% 水性塩化アンモニウムで希釈する。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾固することにより、実施例 4 を粗製生成物として得る。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、50% 酢酸エチル/シクロヘキサン）によって精製することにより、2 - シクロプロピル - N - ([2 - ヒドロキシ - シクロペンチル] - メチル) - 4 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミドの第一溶出ジアステレオマー（実施例 4 a）（0.34 g、0.95 mmol、 $[M+H]^+ 360.2$ ）および 2 - シクロプロピル - N - ([2 - ヒドロキシ - シクロペンチル] - メチル) - 4 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミドの第二溶出ジアステレオマー（実施例 4 b）（0.27 g、0.75 mmol、 $[M+H]^+ 360.2$ ）が白色の固体として得られる。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

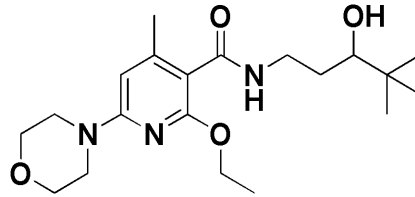
【訂正対象項目名】0144

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0144】

【化20】



a) 6 - クロロ - 2 - エトキシ - 4 - メチル - ピリジン - 3 - カルボン酸の合成

テトラヒドロフラン (200 ml) における水素化ナトリウム (鉱油における 60% 分散系) (4.2 g、175 mmol) の懸濁液に、エタノール (4.08 ml、70 mmol) を 10 で添加する。混合物を RT に温め、攪拌を 1 時間続けた後に、テトラヒドロフラン (300 ml) における 2, 6 - ジクロロ - 4 - メチル - ピリジン - 3 - カルボン酸 (15.1 g、73.5 mmol) を添加し、混合物を RT で追加的に 18 時間攪拌する。反応の完了後、混合物を 2 M 塩酸で酸性化し、酢酸エチル (2 × 200 ml) で抽出する。合わせた有機層を水 (2 × 100 ml) およびブライン (2 × 100 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、蒸発乾固する。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、5% メタノール / 酢酸エチル) によって精製することにより、6 - クロロ - 2 - エトキシ - 4 - メチル - ピリジン - 3 - カルボン酸 (13.8 g、64.0 mmol、87%) を得る。

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0150

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0150】

「蛍光法 EC_{50} 」は、薬物 / 化合物の濃度がベースラインと最大プラトー効果との間の中間で応答を誘発する、半最大効果濃度 (EC_{50}) である。換言すれば、前記値は、物質濃度を対応する F/F 値に対してグラフ化 (それについての算出方法は以下に記述する) した場合に、蛍光アッセイにおいてその最大効果の 50% が観察される、化合物の濃度を表す。したがって、「蛍光法 EC_{50} 」は化合物効力の尺度である。化合物効能は、「蛍光法 % 効能」(「% 効能」) に反映されており、試験化合物によって達成可能な最大応答、すなわちプラトー効果を指す。この薬物のプラトー効果は、飽和濃度の参照化合物、例えばレチガピン (50 μ M) を、同じ実験プレートまたはシリーズの独立したウェル内に適用することによって達成できるプラトー効果に関連する。100% 効能を示す化合物は、飽和濃度を持つ参照化合物 (レチガピン) と同じくらい効果的である。異なる実験の F/F 値を一般的な比較化合物に対して正規化し、試験薬物効果を同程度にするために、この算出「% 効能」方法を導入した。

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0168

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0168】

方法 II . 低強度テイル・フリック試験 (ラット)

低強度テイル・フリック試験において、急性有害熱刺激に対する本発明による化合物の抗侵害受容作用の決定は、D'Amour および Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74-79 (1941)) によって記述されている方法に従い、放射熱ビーム (鎮痛メーター; company Rhema Labortechn

ik、Hofheim、Germanyのモデル2011)に应答したラット尾の引っ込み反射(テイル・フリック)を測定することによって行われる。この目的のために、ラットをプレキシガラスの保定器に入れ、低強度放射熱ビーム(48)の焦点を尾根の背面に合わせた。約7秒の平均投薬前対照(pre-drug control)引っ込み潜時をもたらすように刺激強度を調整し、それにより、脊髄介在急性侵害受容反射の脊柱上での調節も可能となった。組織損傷を回避するために、30秒のカットオフ時間を適用した。体重200~250gの雄スプラーグ・ドリー系ラット(Janvier、Le Genest St. Isle、Frankreich)を使用した。1グループ当たり10匹のラットを使用した。本発明による化合物を投与する前に、5分間の間に2回、動物を予備試験し、これらの測定値の平均を予備試験平均として算出した。抗侵害受容作用は、経口化合物投与の20、40および60分後に決定した。抗侵害受容作用は、下記の式に従って尾引っ込み潜時の増大に基づいて算出したものであり、起こり得る最大効果のパーセンテージ(MPE[%])として表現される：

$$MPE = [(T_1 - T_0) / (T_2 - T_0)] * 100$$

式中、 T_0 は化合物の投与前の対照潜伏時間、 T_1 は化合物の投与後の潜伏時間であり、 T_2 はカットオフ時間であり、MPEは起こり得る最大効果である。バリエーション分析(反復測定ANOVA)を用いることにより、本発明による化合物とビヒクル群との間の統計的有意差を試験することが可能になった。有意水準は $p = 0.05$ に設定した。用量依存性を決定するために、閾値用量および最大有効用量を含む3~5の対数的に増大する用量で本発明の特定の化合物を投与し、回帰分析を活用してED₅₀値を決定した。ED₅₀算出は、最大効能の時刻(通常は化合物投与の20分後)に実施した。