

【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23年9月15日(2011.9.15)

【公表番号】特表2008-506645(P2008-506645A)

【公表日】平成20年3月6日(2008.3.6)

【年通号数】公開・登録公報2008-009

【出願番号】特願2007-520735(P2007-520735)

【国際特許分類】

C 0 7 C 211/28 (2006.01)

C 0 7 C 209/68 (2006.01)

A 6 1 K 31/131 (2006.01)

A 6 1 P 7/12 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/30 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 211/28 C S P

C 0 7 C 209/68

A 6 1 K 31/131

A 6 1 P 7/12

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 13/02

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/30

【誤訳訂正書】

【提出日】平成23年7月28日(2011.7.28)

【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

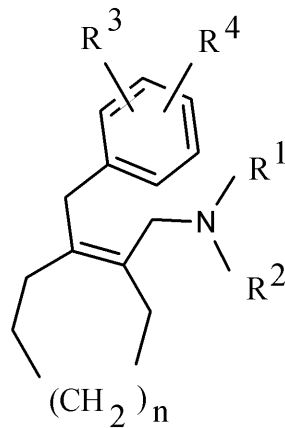
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

その遊離塩基の形にあるか又は薬学的に許容し得る塩の形にある、一般式 I

## 【化 1】



{ 式中、

$R_1$  は直鎖状又は分枝状  $C_{1-4}$ -アルキル基を示し、

$R_2$  は水素原子又は基  $R^1$  を示し、

$R^3$  及び  $R^4$  は相互に無関係に基  $R^2$ , Cl, F, Br, 残基  $OR^2$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_2F$ ,  $OCHF_2$  を示すか、あるいは

$R^3$  及び  $R^4$  は一緒になってメチレンジオキシ基又は縮合されたベンゾ基（これらは基  $R^2$ , Cl, F, Br, 残基  $OR^2$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_2F$  又は  $OCHF_2$  によって置換されていてよい。）を示し、

そして  $n = 0, 2$  又は  $3$  を示す。}

で表わされる置換されたアミノ化合物。

## 【請求項 2】

$R^1$  がメチルを示し、 $R^2$  が水素原子又はメチルを示し、 $R^3$  及び  $R^4$  が水素原子又は Cl を示し、そして  $n = 0, 2$  又は  $3$  を示す、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 3】

[ 2 - ( 4 - クロロベンジル ) - シクロヘプト - 1 - エニルメチル ] - ジメチルアミン及び対応する塩酸塩 ( 1 )

[ 2 - ( 4 - クロロベンジル ) - シクロペント - 1 - エニルメチル ] - ジメチルアミン及び対応する塩酸塩 ( 2 a )

[ 2 - ( 4 - クロロベンジル ) - シクロオクト - 1 - エニルメチル ] - ジメチルアミン及び対応する塩酸塩 ( 2 b ) 及び

[ 2 - ( 4 - クロロベンジル ) - シクロヘプト - 1 - エニルメチル ] - メチルアミン及び対応する塩酸塩 ( 3 )

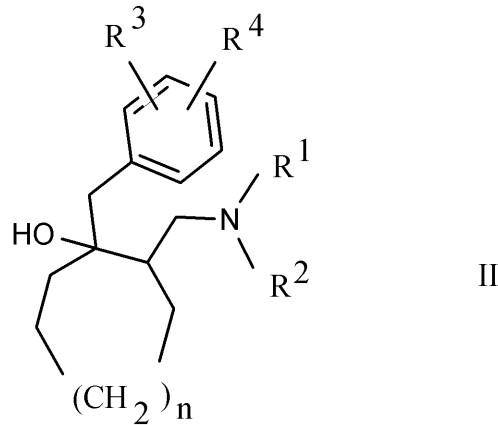
より成る群から選ばれる、置換されたアミノ化合物。

## 【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の一般式 I で表わされる置換されたアミノ化合物を製造する方法において、

一般式 I I

## 【化 2】



(式中、 $R^1 \sim R^4$  及び  $n$  は式 I におけると同様な意味を有する。)

で表わされる第三アルコールを半分の濃度の又は高濃度の有機酸又は無機酸と  $0 \sim 130$  の温度範囲で反応させて、上記一般式 I で表わされる化合物を製造する方法。

## 【請求項 5】

式 I で表わされる化合物 (式中、 $R^3$  及び / 又は  $R^4$  はメトキシ基を示す。) を水素化アルミニウムジイソブチルと芳香族炭化水素中で  $60 \sim 130$  で反応させるか、又は

式 II で表わされる化合物 (式中、 $R^3$  及び / 又は  $R^4$  がメトキシ基を示す。) を氷酢酸中に臭化水素を有する溶液と共に還流加熱することによって、式 I で表わされる化合物 (式中、 $R^3$  及び / 又は  $R^4$  がヒドロキシ基を示す。) を製造する、請求項 1 記載の一般式 I で表わされる化合物を製造する方法。

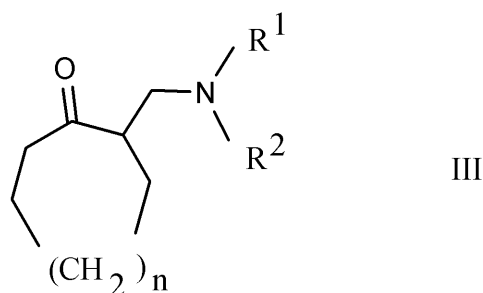
## 【請求項 6】

一般式 I で表わされる化合物 (式中、 $R^2$  が水素原子を示す。) を、対応する式 I で表わされる化合物 (式中、 $R^2$  はメチルである。) からクロロギ酸フェニルエステルと共に加熱し、ついで塩基性加水分解して製造する、請求項 1 又は 2 記載の一般式 I で表わされる化合物を製造する方法。

## 【請求項 7】

請求項 4 で使用される一般式 II で表わされる第三アルコールを製造するにあたり、一般式 III

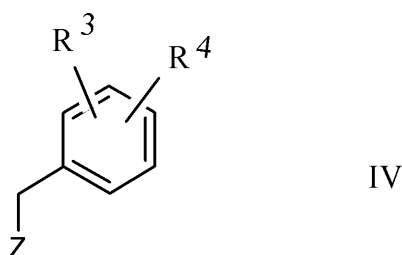
## 【化 3】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $n$  は式 I におけると同一の意味を有する。)

で表わされる  $\alpha$ -アミノケトン を、式 IV

## 【化 4】



(式中、ZはMgCl, MgBr, MgI又はLiを示し、そしてR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は式Iに定義された通りである。)

で表わされる金属有機化合物と反応させて、上記一般式Iで表わされる第三アルコールを製造する方法。

【請求項8】

酸として臭化水素酸を使用する、請求項4記載の方法。

【請求項9】

有効物質として、請求項1～3のいずれか1つに記載の一般式Iで表わされる化合物少なくとも1種及び生理学的に許容し得る助剤を含む、医薬。

【請求項10】

痛みのコントロールのための、請求項9記載の医薬。

【請求項11】

うつ病の治療又は予防のための、請求項9記載の医薬。

【請求項12】

不安状態の治療又は予防のための、請求項9記載の医薬。

【請求項13】

尿失禁の治療又は予防のための、請求項9記載の医薬。

【請求項14】

請求項1～3のいずれか1つに記載の一般式Iで表わされる化合物少なくとも1種の、痛みのコントロール用医薬の製造への使用。

【請求項15】

請求項1～3のいずれか1つに記載の一般式Iで表わされる化合物少なくとも1種の、うつ病、不安状態、尿失禁、線維筋痛、摂食障害、過食症、多動性(注意欠陥多動性障害; ADHD)、薬物依存、薬物中毒又は薬物禁断症状、トリコチロマニー、ヘルペス後神経痛、搔痒症、記憶障害、認知障害又はアルツハイマー病の治療又は予防用医薬の製造への使用。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0002

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0002】

三環系抗うつ薬(TCAs)のクラスからのモノアミン再取り込み阻害剤は、60年代からうつ病の治療に有効に使用されている。精神病理学的疾患におけるモノアミン作動性系の機能障害の関連性は、前臨床上及び臨床上裏づけられた、TCAs、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(いわゆるSSRIs)、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、混合セロトニン-及びノルアドレナリン再取り込み阻害剤(いわゆるSNRIs)、モノアミンオキシダーゼ-阻害剤ならびに多様なセロトニン-及びノルアドレナリン受容体サブタイプのモジュレータの抗うつ作用に基づき、広く認知されている(非特許文献1)。さらに抗うつ薬は痛み治療において、特に慢性の痛みにおいて重要な佐薬である。しかし鎮痛作用はモノアミン再取り込み阻害剤によっても誘発される。というのはこれが脊髄の侵害受容シグナルの阻害の低下を活性化するからである。またモノアミン再取り込み阻害剤の使用によって尿失禁の治療でも良好な結果が記載されている(非特許文献2)。更に、モノアミン再取り込み阻害剤は、不安状態、尿失禁、線維筋痛、摂食障害、過食症、多動性(注意欠陥多動性障害; ADHD)、薬物依存、薬物中毒又は薬物禁断症状、トリコチロマニー、皮膚疾患、たとえばヘルペス後神経痛、搔痒症、記憶障害、認知障害及び(又は)アルツハイマー病の治療に適している。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0024

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【0024】

したがって本発明の別の対象は、少なくとも1種の一般式Iで表わされる本発明の置換されたアミノ化合物及び、場合により、生理学的に許容し得る助剤を含む医薬である。好ましくは、本発明の医薬は痛み（特に慢性の痛み、神経障害性の痛み、炎症性疼痛）、偏頭痛、線維筋痛症のコントロールのために又はうつ病（単極性、重度うつ病（精神錯乱のある又は精神錯乱のない）、中程度のうつ病、軽度うつ病、メランコリー、双極性うつ病；双極性障害I（躁病及び重度うつ病）、双極性障害II（軽躁病及び重度うつ病）循環気質人格障害（軽躁病及び軽度うつ病））、不安状態（サブタイプ全般性不安障害、パニック発作、強迫障害、社会不安障害、恐怖症、PSTD）、睡眠障害、尿失禁（ストレス性-及び切迫性-）、摂食障害、過食症、多動性（注意欠陥多動性障害）、薬物依存、薬物中毒又は薬物禁断症状、トリコチロマニー、皮膚疾患、たとえばヘルペス後神経痛及び掻痒症、記憶障害、認知障害、精神病及び（又は）アルツハイマー病の治療に適する。

## 【誤訳訂正4】

## 【訂正対象書類名】明細書

## 【訂正対象項目名】0025

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【0025】

少なくとも1種の一般式Iで表わされる化合物を、痛み（特に慢性の痛み、神経障害性の痛み、炎症性疼痛）、偏頭痛、線維筋痛症のコントロール用医薬の製造に又はうつ病（単極性、重度うつ病（精神錯乱のある又は精神錯乱のない）、中程度のうつ病、軽度うつ病、メランコリー、双極性うつ病；双極性障害I（躁病及び重度うつ病）、双極性障害II（軽躁病及び重度うつ病）循環気質人格障害（軽躁病及び軽度うつ病））、不安状態（サブタイプ全般性不安障害、パニック発作、強迫障害、社会不安障害、恐怖症、PSTD）、睡眠障害、尿失禁（ストレス性-及び切迫性-）、摂食障害、過食症、多動性（注意欠陥多動性障害）、薬物依存、薬物中毒又は薬物禁断症状、トリコチロマニー、皮膚疾患、たとえばヘルペス後神経痛及び掻痒症、記憶障害、認知障害、精神病及び（又は）アルツハイマー病の治療用医薬の製造に使用することも同様に本発明の対象である。

## 【誤訳訂正5】

## 【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】

## 例3

[2-(4-クロロベンジル)-シクロヘプト-1-エニルメチル]-メチルアミン；  
塩酸塩

遊離塩基として、例1からの生成物0、19gを、0、1mlのクロロギ酸フェニルエステルと共に12mlの無水トルエン中で2時間還流加熱する。冷却後、順次2、5N水酸化ナトリウム溶液、水、1N塩酸又は飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを介して乾燥させる。減圧で蒸発させることによって得られた残留物を、6mlのエチレングリコール中に取り、ついで1、4mlの5N水酸化ナトリウム溶液と共に4、5時間110に加熱する。冷却後、20mlの水で希釈し、3回それぞれ10mlのジクロロメタンで抽出する。抽出物を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを介して乾燥させる。減圧で蒸発させることによって得られた残留物を、例1、工程1に記載したようにトリメチルクロロシラン/水を用いて2-ブタノン中でその塩酸塩に変える。結果として、ほぼ無色の結晶形で0、08g（理論値の39%）の目的化合物が得られる。  
1H-NMR(DMSO-d6)；1,12-1,70(m,6H)；2,04-2,1

3 ( m , 2 H ) ; 2 , 3 0 - 2 , 3 8 ( m , 2 H ) ; 2 , 7 1 ( s , 3 H ) ; 3 , 5 3 ( s , 2 H ) ; 3 , 8 2 - 3 , 9 0 ( m , 2 H ) ; 7 , 1 3 - 7 , 4 0 ( m , 4 H )

#### 薬理試験

a ) 5 - H T - 及び N A - 再取り込み阻害試験この試験管内試験を実施するために、シナプトゾームをラット脳領域から新たに単離する。それぞれいわゆる“ P 2 ” - フラクシオンを使用する。これを正確に G r a y , E . G の . 及び W h i t t a k e r , V . P . の規定 ( J . A n a t . 7 6 , 7 9 - 8 8 、 1 9 6 2 ) にしたがって調製する。N A - 再取り込みに関しては、この小胞性粒子を雄性ラット脳の視床下部から、そして 5 - H T - 再取り込みに関しては、骨髄 + 橋 - 領域 ( M e d u l l a + P o n s - R e g i o n ) から単離する。