

【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7月7日(2011.7.7)

【公表番号】特表2007-515446(P2007-515446A)

【公表日】平成19年6月14日(2007.6.14)

【年通号数】公開・登録公報2007-022

【出願番号】特願2006-546040(P2006-546040)

【国際特許分類】

C 07 D 471/10	(2006.01)
A 61 P 25/04	(2006.01)
A 61 P 25/30	(2006.01)
A 61 P 21/02	(2006.01)
A 61 P 23/00	(2006.01)
A 61 P 25/36	(2006.01)
A 61 P 25/22	(2006.01)
A 61 P 25/24	(2006.01)
A 61 P 25/08	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 15/10	(2006.01)
A 61 P 9/00	(2006.01)
A 61 P 9/12	(2006.01)
A 61 P 27/16	(2006.01)
A 61 P 17/00	(2006.01)
A 61 P 25/06	(2006.01)
A 61 P 3/04	(2006.01)
A 61 P 1/00	(2006.01)
A 61 P 21/00	(2006.01)
A 61 P 1/10	(2006.01)
A 61 P 13/10	(2006.01)
A 61 P 7/10	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 K 31/438	(2006.01)
C 07 D 495/10	(2006.01)
A 61 K 31/4436	(2006.01)
C 07 D 491/107	(2006.01)
A 61 K 31/4439	(2006.01)
A 61 K 31/407	(2006.01)

【F I】

C 07 D 471/10	1 0 1
A 61 P 25/04	
A 61 P 25/30	
A 61 P 21/02	
A 61 P 23/00	
A 61 P 25/36	
A 61 P 25/22	
A 61 P 25/24	
A 61 P 25/08	
A 61 P 25/28	
A 61 P 15/10	

A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 27/16
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 1/10
 A 6 1 P 13/10
 A 6 1 P 7/10
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 K 31/438
 C 0 7 D 495/10 C S P
 A 6 1 K 31/4436
 C 0 7 D 491/107
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/407

【誤訳訂正書】

【提出日】平成23年5月17日(2011.5.17)

【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

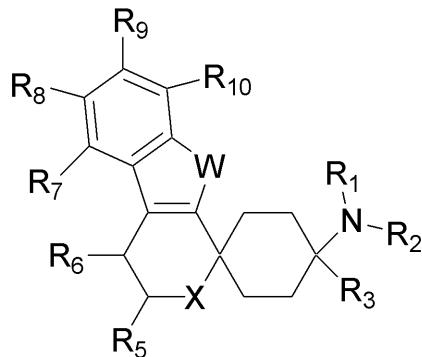
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式I

【化1】



I

{式中、

R¹及びR²は相互に無関係にH又は飽和、分枝状又は非分枝状、置換されていないC₁-₅-アルキルを示すか、又は

基R¹及びR²は一緒になって(CH₂)₃-₆を示し、

R³は、F、Cl、Br、又は飽和、分枝状又は非分枝状、置換されていないC₁-₅-

アルキルから選ばれる置換基によってモノ置換されているか又は置換されていないヘテロ

アリールを示し、このヘテロアリールはピリジル、チエニル、チアゾリル及びイミダゾリ

ルより成る群から選ばれ、

WはNR⁴、O又はSを示し、

そして

R^4 は H を示し、

R^5 は H を示し、

R^6 は H 又は飽和、分枝状又は非分枝状、置換されていない C_{1-5} - アルキルを示し、 R^7 , R^8 , R^9 及び R^{10} は相互に無関係に H , F , C1 , Br , I 又は OR¹⁻³ を示し、

R^{1-3} は H ; 又は飽和、分枝状又は非分枝状、置換されていない C_{1-5} - アルキルを示し、

X は O 、 S 又は NR¹⁻⁷ を示し、

R^{1-7} は H 、 COR¹⁻² 又は SO₂R¹⁻²

(式中、 R^{1-2} は飽和、分枝状又は非分枝状、置換されていない C_{1-5} - アルキル；飽和、置換されていない C_{3-8} - シクロアルキル；置換されていないフェニル；置換されていないか又は $C1$ によってモノ置換されたベンゾチエニル；飽和、分枝状又は非分枝状、置換されていない C_{1-3} - アルキルを介して結合する、 F 、 $C1$ 又は O-C₁₋₅-アルキル (飽和、分枝状又は非分枝状、置換されていない) によってモノ又はポリ置換されたフェニル；飽和、分枝状又は非分枝状、置換されていない C_{1-3} - アルキルを介して結合する、飽和の、置換されていない C_{3-8} - シクロアルキル；飽和、分枝状又は非分枝状、置換されていない C_{1-3} - アルキルを介して結合する、置換されていないチエニル；又は NR¹⁻⁴R¹⁻⁵ を示し、 R^{1-4} 及び R^{1-5} は相互に無関係に H 又は C_{1-3} - アルキルを介して結合する、置換されていないか又は $C1$ によってモノ又はポリ置換されたフェニルを示す。)

を示す。}

で表わされるスピロ環状シクロヘキサン誘導体、又はそのラセミ化合物、又はそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのエナンチオマー又はそのジアステレオマーの混合物又は個々のエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物；あるいはその塩基又は生理学的に許容し得る酸又はカチオン。

【請求項2】

R^1 及び R^2 が相互に無関係に H 又は飽和、分枝状又は非分枝状、置換されていない C_{1-5} - アルキルを示すか及び / 又は、

R^3 が請求項1記載のヘテロアリールを示す、請求項1記載のスピロ環状シクロヘキサン誘導体。

【請求項3】

R^7 , R^8 , R^9 及び R^{10} が相互に無関係に H , F , C1 , Br , I , CF₃ , OH 又は OC₁₋₃H₃ を示す、請求項1又は2記載のスピロ環状シクロヘキサン誘導体。

【請求項4】

W が NR⁴ , O 又は S を示し、そして X が O , S 又は NR¹⁻⁷ を示し、

R^1 及び R^2 が相互に無関係に H 又は又は飽和、分枝状又は非分枝状、置換されていない C_{1-4} - アルキルを示し、

R^3 が請求項1記載のヘテロアリールを示し、

R^4 が H を示すか及び / 又は

R^5 及び R^6 がそれぞれ H を示すか及び / 又は

R^7 , R^8 , R^9 及び R^{10} が相互に無関係に H , F , C1 , Br , I , OH 又は OC₁₋₃H₃ を示す、請求項1記載のスピロ環状シクロヘキサン誘導体。

【請求項5】

R^1 及び R^2 が相互に無関係に H 又は CH₃ を示し、この際 R^1 及び R^2 は同時に H でない、請求項1-4のいずれか1つに記載のスピロ環状シクロヘキサン誘導体。

【請求項6】

W が NR⁴ を示し、そして X が O を示し、

R^1 及び R^2 が相互に無関係に H 又は分枝状又は非分枝状、置換されていない C_{1-4} - アルキルを示し、

R³ が請求項1記載のヘテロアリールを示し、

R⁴ がHを示すか及び／又は

R⁵ 及びR⁶ がそれぞれHを示すか及び／又は

R⁷ , R⁸ , R⁹ 及びR¹⁰ が相互に無関係にH、F、C1、Br、I、OH又はOCH₃を示す、請求項1～4のいずれか1つに記載のスピロ環状シクロヘキサン誘導体。

【請求項7】

R³ がチエニル又はピリジルを示す、請求項1～5のいずれか1つに記載のスピロ環状シクロヘキサン誘導体。

【請求項8】

基R⁵ がHを示し、

基R⁶ がHを示し、

基R⁷ , R⁸ , R⁹ 及びR¹⁰ がHを示すか、

又は

基R⁷ , R⁸ , R⁹ 及びR¹⁰ のうちの1つがH、F、C1、Br、I、OH又はOCH₃を示し、一方残りの基がHを示すか、

又は

基R⁷ , R⁸ , R⁹ 及びR¹⁰ のうちの2つが相互に無関係にH、F、C1、Br、I、OH又はOCH₃を示し、一方残りの基がHを示す、請求項1～7のいずれか1つに記載のスピロ環状シクロヘキサン誘導体。

【請求項9】

R¹ 及びR² がCH₃を示し、そしてR³ がチエニル又はピリジルを示す、請求項1～8のいずれか1つに記載のスピロ環状シクロヘキサン誘導体。

【請求項10】

WがNR⁴を示し、XがOを示し、そしてR⁴ がHを示す、請求項1～9のいずれか1つに記載のスピロ環状シクロヘキサン誘導体。

【請求項11】

次の群：

1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) ペンタメチレン] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 9 - ジアザフルオレン、

2 - アセチル - 1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) ペンタメチレン] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 9 - ジアザフルオレン、

1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) ペンタメチレン] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 - オキサ - 9 - チアフルオレン、

1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) ペンタメチレン] - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロピラノ - [3 , 4 - b] インドールヘミシトラート , より一層非極性のジアステレオ異性体、

1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) ペンタメチレン] - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロピラノ - [3 , 4 - b] インドールシトラート , より一層極性のジアステレオ異性体、

1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (2 - チエニル) ペンタメチレン] - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロピラノ - [3 , 4 - b] インドールジメタンスルホナート ; より一層極性のジアステレオマー、

1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (2 - チエニル) ペンタメチレン] - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロピラノ - [3 , 4 - b] インドールシトラート ; より一層非極性のジアステレオマー、

1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (3 - チエニル) ペンタメチレン] - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロピラノ - [3 , 4 - b] インドールヘミシトラート ; より一層非極性のジアステレオマー、

1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (3 - チエニル) ペンタメチレン] - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロピラノ - [3 , 4 - b] インドールシトラート ; より一層極性のジアステ

レオマー、

1, 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (2 - チエニル) ペンタメチレン] - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロピラノ [3, 4 - b] - 6 - フルオロインドールヘミシトラート ; より一層非極性のジアステレオマー、

1, 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (2 - チエニル) ペンタメチレン] - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロピラノ [3, 4 - b] - 6 - フルオロインドールシトラート ; より一層極性のジアステレオマー、

1, 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (3 - チエニル) ペンタメチレン] - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロピラノ [3, 4 - b] - 6 - フルオロインドールジメタンスルホナート ; より一層極性のジアステレオマー、

1, 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (3 - チエニル) ペンタメチレン] - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロピラノ [3, 4 - b] - 6 - フルオロインドールヘミシトラート ; より一層非極性のジアステレオマー、

1, 1 - [3 - メチルアミノ - 3 - (2 - チエニル) ペンタメチレン] - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - ピラノ [3, 4 - b] インドールシトラート、

1, 1 - [3 - メチルアミノ - 3 - (2 - チエニル) ペンタメチレン] - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - ピラノ [3, 4 - b] - 6 - フルオロインドールシトラート、

1, 1 - [3 - メチルアミノ - 3 - (3 - チエニル) ペンタメチレン] - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - ピラノ [3, 4 - b] インドールシトラート 及び

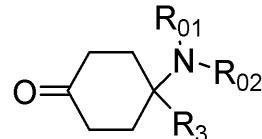
1, 1 - [3 - メチルアミノ - 3 - (3 - チエニル) ペンタメチレン] - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - ピラノ [3, 4 - b] - 6 - フルオロインドールシトラート

から選ばれる、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載のスピロ環状シクロヘキサン誘導体。

【請求項 1 2】

一般式 A

【化 2】

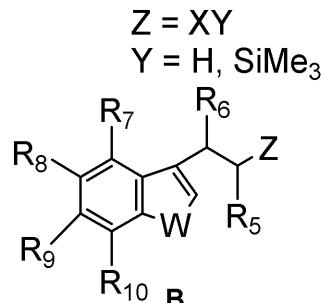


A

(式中、基 R^{0 1} 及び R^{0 2} は請求項 1 の R² に記載した意味を有し、そして付加的に保護基を示すことができ、そして R³ は請求項 1 に定義された通りである。)

で表わされる出発化合物を、酸又はそのトリメチルシリルエステル、トリフルオロメタンスルホン酸、酢酸、リン酸、メタンスルホン酸又はトリフルオロ酢酸の添加下に、適当な溶剤中で、一般式 B

【化 3】



(式中、W、X、及び基 R⁵ - R¹⁰ は請求項 1 に定義された通りである。)

で表わされる出発化合物と反応させる、請求項 1 - 1 2 のいずれか 1 つに記載のスピロ環状シクロヘキサン誘導体の製造方法。

【請求項 1 3】

スピロ環状シクロヘキサン誘導体（式中、XはNHを示す。）を塩基の添加下に、無水物又は酸クロライドと反応させる、請求項1記載のスピロ環状シクロヘキサン誘導体（式中、XはNR^{1~7}を示し、そしてR^{1~7}はCOR^{1~2}又はSO₂R^{1~2}を示す。）の製造方法。

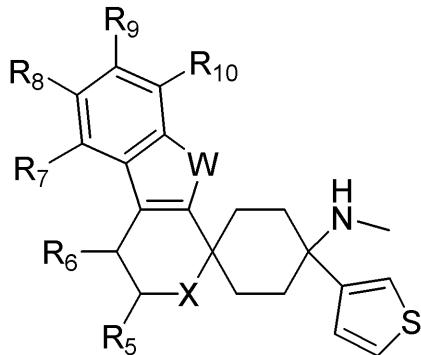
【請求項14】

スピロ環状シクロヘキサン誘導体（式中、XはSを示す。）を酸化剤を用いて酸化させる、請求項1記載のスピロ環状シクロヘキサン誘導体（式中、XはSO又はSO₂を示す。）の製造方法。

【請求項15】

一般式Ib

【化4】

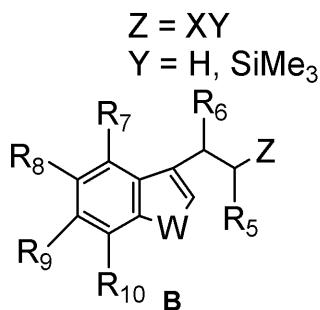


Ib

（式中、W、X、及び基R^{5~10}は請求項1に定義された通りである。）

で表わされるスピロ環状シクロヘキサン誘導体の製造方法において、チオフェン-3-イル-アセトニトリルをアクリルエステル又は3-プロモプロピオン酸エステルと反応させ、けん化し、脱カルボキシル化し、ついで保護基で保護し、ニトリル基をけん化によってカルボン酸とし、ついでイソシアネートとし、ついで還元剤と反応させ、保護基の除去後に酸又はそのトリメチルシリルエステル、トリフルオロメタノスルホン酸、酢酸、リン酸、メタンスルホン酸又はトリフルオロ酢酸の添加下に、適当な溶剤中で、一般式B

【化5】



（式中、W、X、及び基R^{5~10}は上述の意味を有する。）

で表わされる出発化合物と反応させる、上記一般式Ibで表わされるスピロ環状シクロヘキサン誘導体の製造方法。

【請求項16】

請求項1~11のいずれか1つに記載のスピロ環状シクロヘキサン誘導体、又はそのラセミ化合物、任意の混合割合でのその純粋な立体異性体、その酸又はその塩基、又はその塩、又はその溶媒和物の少なくとも1種を含み、及び/又は適当な添加剤及び/又は助剤及び（又は）その他の有効物質を含む医薬。

【請求項17】

請求項1~11のいずれか1つに記載のスピロ環状シクロヘキサン誘導体、又はそのラセ

ミ化合物、任意の混合割合でのその純粋な立体異性体、その酸又はその塩基、又はその塩又はその溶媒和物を痛みの治療用医薬の製造に使用する方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 つに記載のスピロ環状シクロヘキサン誘導体を、アルコール中毒及び／又は依存症、麻薬中毒及び／又は依存症、薬物中毒及び／又は依存症を治療するための医薬の製造に、又は筋弛緩剤又は麻酔剤としての医薬の製造に、又はオピオイド鎮痛剤又は麻酔剤を用いる治療での併用投与用医薬の製造に、又はオピオイドの禁断症状の治療及び／又は潜在的嗜癖の軽減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 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 0 4】

別の部位に関して、種々の動物実験でノシセプチンの抗侵害受容効果も特に髄腔内投与後示すことができた。ノシセプチンは種々の痛みのモデル、たとえばマウスのテイル - フリック - テスト (T a i l - F l i c k - T e s t) (非特許文献 5) で抗侵害受容的に作用する。同様に神経障害性痛に対する実験で、ノシセプチンの抗侵害受容作用を検出すことができた。これは脊髄神経の軸索切断後ノシセプチンの作用効果が増加する場合に限って特に興味深いことである。このことは古典的オピオイドと対照的にその作用効果がこの条件下で減少することを示す (非特許文献 6) 。

【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 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 0 6】

したがって O R L 1 - レセプターに結合し、そしてこれを活性化するか又は阻害する化合物の使用可能性はさまざまである。しかしこれと共に、痛みの治療の領域で、しかもまた上記適応症の別の治療領域でまさにオピオイドレセプター、たとえば μ - レセプター、しかもまたこれらのオピオイド - レセプターの別のサブタイプ、すなわち 及び レセプターが重要な役割を果たす。したがってこの化合物がこれらのオピオイドレセプターにも効果を示すならば、好都合である。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 3 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 3 3】

スピロ環状シクロヘキサン誘導体は、つきの群：

1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) ペンタメチレン] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 9 - ジアザフルオレン
 2 - アセチル - 1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) ペンタメチレン] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 9 - ジアザフルオレン
 1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) ペンタメチレン] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 - オキサ - 9 - チアフルオレン
 1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) ペンタメチレン] - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロピラノ - [3 , 4 - b] インドールヘミシトラート, より一層非極性のジアステレオ異性体
 1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) ペンタメチレン] - 1 , 3

, 4 , 9 - テトラヒドロピラノ - [3 , 4 - b] インドールシトラート , より一層極性のジアステレオ異性体

1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (2 - チエニル) ペンタメチレン] - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロピラノ [3 , 4 - b] インドールジメタンスルホナート ; より一層極性のジアステレオマー

1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (2 - チエニル) ペンタメチレン] - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロピラノ [3 , 4 - b] インドールシトラート ; より一層非極性のジアステレオマー

1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (3 - チエニル) ペンタメチレン] - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロピラノ [3 , 4 - b] インドールヘミシトラート ; より一層非極性のジアステレオマー

1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (3 - チエニル) ペンタメチレン] - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロピラノ [3 , 4 - b] インドールシトラート ; より一層極性のジアステレオマー

1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (2 - チエニル) ペンタメチレン] - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロピラノ [3 , 4 - b] - 6 - フルオロインドールヘミシトラート ; より一層非極性のジアステレオマー

1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (2 - チエニル) ペンタメチレン] - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロピラノ [3 , 4 - b] - 6 - フルオロインドールシトラート ; より一層極性のジアステレオマー

1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (3 - チエニル) ペンタメチレン] - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロピラノ [3 , 4 - b] - 6 - フルオロインドールジメタンスルホナート ; より一層極性のジアステレオマー

1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (3 - チエニル) ペンタメチレン] - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロピラノ [3 , 4 - b] - 6 - フルオロインドールヘミシトラート ; より一層非極性のジアステレオマー

1 , 1 - [3 - メチルアミノ - 3 - (2 - チエニル) ペンタメチレン] - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - ピラノ [3 , 4 - b] インドールシトラート

1 , 1 - [3 - メチルアミノ - 3 - (2 - チエニル) ペンタメチレン] - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - ピラノ [3 , 4 - b] - 6 - フルオロインドールシトラート

1 , 1 - [3 - メチルアミノ - 3 - (3 - チエニル) ペンタメチレン] - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - ピラノ [3 , 4 - b] インドールシトラート

1 , 1 - [3 - メチルアミノ - 3 - (3 - チエニル) ペンタメチレン] - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - ピラノ [3 , 4 - b] - 6 - フルオロインドールシトラート

から選ばれる化合物（場合によりそれらの混合物としても）が特に好ましい。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0039

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0039】

従来技術の冒頭の記載から明らかなように、ORL1 - レセプターは特に痛みの発生で確認される。したがって本発明のスピロ環状シクロヘキサン誘導体を痛み、特に急性、神経障害性又は慢性痛の治療用医薬の製造に使用することができる。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0040

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0040】

したがって本発明の別の対象は、スピロ環状シクロヘキサン誘導体を痛み、特に急性、内臓性、神経障害性又は慢性痛の治療用医薬の製造に使用する方法である。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0044

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0044】

本発明の別の対象は、本発明のスピロ環状シクロヘキサン誘導体又は本発明の医薬の治療上有効な薬用量の投与によって痛み、特に慢性痛の治療を必要とする、ヒトでない哺乳類又はヒトを、特に上記適応症の1つで、治療する方法にある。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0104

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0104】

マウスに関するテイルフリック試験 (Tail - Fl i c k - T e s t) での痛覚麻痺試験

マウスをそれぞれ、別々にテストケージに入れ、尾の付け根にランプ (Tail - f l i c k - T y p 50 / 08 / 1 . b c , Lab tec , Dr. Hess) の焦点を合わせた熱光線を照射する。このランプの強さは、ランプをつけてから尾の突然の痙攣動作までの時間 (痛みの潜時) が未処理のマウスの場合に3~5秒となるように調整した。本発明の化合物を含む溶液又はその都度の比較溶液の投与の前に、これらのマウスを5分間の間に2回予備試験し、この測定の平均値を前処理平均値として算出する。

【誤訳訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0105

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0105】

次いで、一般式Iで表わされる本発明の化合物の溶液及び比較溶液を静脈内投与する。痛みの測定を静脈内投与後のそれぞれ10分、20分、40分及び60分に行う。この痛覚麻痺作用を、下記式にしたがって痛みの潜時 (最大に起こりうる抗侵害受容作用効果%) の増加率として測定した。