

【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22年8月26日(2010.8.26)

【公表番号】特表2005-526795(P2005-526795A)

【公表日】平成17年9月8日(2005.9.8)

【年通号数】公開・登録公報2005-035

【出願番号】特願2003-578315(P2003-578315)

【国際特許分類】

C 0 7 C 217/52	(2006.01)
A 6 1 K 31/135	(2006.01)
A 6 1 K 31/381	(2006.01)
A 6 1 K 31/405	(2006.01)
A 6 1 K 45/00	(2006.01)
A 6 1 P 1/00	(2006.01)
A 6 1 P 1/12	(2006.01)
A 6 1 P 3/04	(2006.01)
A 6 1 P 7/12	(2006.01)
A 6 1 P 9/02	(2006.01)
A 6 1 P 9/10	(2006.01)
A 6 1 P 9/12	(2006.01)
A 6 1 P 15/10	(2006.01)
A 6 1 P 17/04	(2006.01)
A 6 1 P 21/02	(2006.01)
A 6 1 P 23/00	(2006.01)
A 6 1 P 25/00	(2006.01)
A 6 1 P 25/06	(2006.01)
A 6 1 P 25/08	(2006.01)
A 6 1 P 25/18	(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)
A 6 1 P 25/32	(2006.01)
A 6 1 P 25/36	(2006.01)
A 6 1 P 27/16	(2006.01)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)
C 0 7 C 213/06	(2006.01)
C 0 7 D 209/18	(2006.01)
C 0 7 D 333/20	(2006.01)

【F I】

C 0 7 C 217/52	C S P
A 6 1 K 31/135	
A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/405	
A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 7/12	

A 6 1 P 9/02
 A 6 1 P 9/10 1 0 3
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 15/10
 A 6 1 P 17/04
 A 6 1 P 21/02
 A 6 1 P 23/00
 A 6 1 P 25/00 1 0 1
 A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 25/22
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/30
 A 6 1 P 25/32
 A 6 1 P 25/36
 A 6 1 P 27/16
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 C 0 7 C 213/06
 C 0 7 D 209/18
 C 0 7 D 333/20

【誤訳訂正書】

【提出日】平成22年7月6日(2010.7.6)

【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

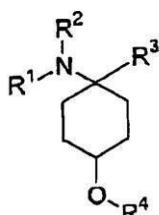
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式I

【化1】



I

{式中、

R¹が次の群から選ばれる：H、C₁₋₄-アルキル（これは飽和又不飽和、分枝状又は非分枝状、置換されていない）；この際R¹及びR²が2つともHであってはならない、R²が次の群から選ばれる：H、C₁₋₄-アルキル（これは飽和又不飽和、分枝状又は非分枝状、置換されていない）

R³は非置換のフェニル、非置換のベンジル又は非置換のチオフェニルを示し、

R⁴はベンジルオキシ、ハロゲン置換されたベンジルオキシ又は非置換の1H-インドール-3-イル-アセトキシを示す。}

で表わされる、置換された4-アミノシクロヘキサノール、あるいはそのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、又は任意の混合比でのその立体異性体の混合物、又はその酸又はその塩基、又はその生理学的に許容し得る塩、又はその溶媒和物。

【請求項2】

R¹及びR²がメチルを意味する、

請求項1記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項3】

次の群：

- ・トランス-(4-ベンジルオキシ-1-フェニルシクロヘキシル)-ジメチルアミン
- ・シス-(4-ベンジルオキシ-1-フェニルシクロヘキシル)-ジメチルアミン
- ・トランス-(1-ベンジル-4-ベンジルオキシシクロヘキシル)-ジメチルアミン
- ・シス-(1-ベンジル-4-ベンジルオキシシクロヘキシル)-ジメチルアミン
- ・トランス-[4-ベンジルオキシ-1-(2-メチルベンジル)-シクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・シス-[4-ベンジルオキシ-1-(2-メチルベンジル)シクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・シス-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・シス-[1-ベンジル-4-(3-フルオロベンジルオキシ)シクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・シス-[1-ベンジル-4-(2-フルオロベンジルオキシ)シクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・シス-[1-ベンジル-4-(4-フルオロベンジルオキシ)シクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・トランス-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・トランス-[4-(3-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・トランス-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]-ジメチルアミン
- ・トランス-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-フェネチルシクロヘキシル]ジメチルアミン、又は
- ・トランス-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-フェネチルシクロヘキシル]ジメチルアミン

から選ばれる、請求項1又は2記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール、あるいはそのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、又は任意の混合比でのその立体異性体の混合物、又はその酸又はその塩基、又はその生理学的に許容し得る塩、又はその溶媒和物。

【請求項4】

少なくとも1種の、請求項1～3のいずれか1つに記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール、あるいはそのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、又は任意の混合比でのその立体異性体の混合物、又はその酸又はその塩基、又はその生理学的に許容し得る塩、又はその溶媒和物、並びに適当な添加剤及び/又は助剤及び/又はその他の有効物質を含有する医薬。

【請求項5】

医薬が、少なくとも1種の置換された4-アミノシクロヘキサノールと共に、強力なオピオイドとしてのモルヒネから選ばれるオピオイド、あるいはヘキソバルビタールあるいはハロタンから選ばれる麻酔薬を含む、請求項4記載の医薬。

【請求項6】

請求項1～3のいずれか1つに記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール、あるいはそのラセミ化合物、その純粂な立体異性体、又は任意の混合比でのその立体異性体の混

合物、又はその酸又はその塩基、又はその生理学的に許容し得る塩、又はその溶媒和物の、急性神経障害痛あるいは慢性痛から選ばれる痛みの治療用医薬の製造への使用。

【請求項 7】

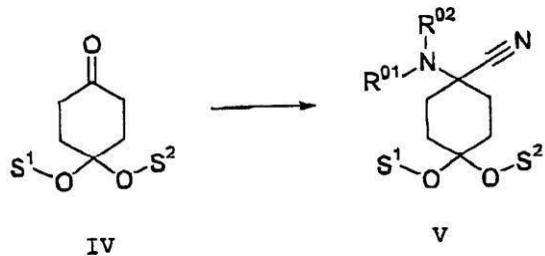
請求項1～3のいずれか1つに記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール、あるいはそのラセミ化合物、その純粹な立体異性体、又は任意の混合比でのその立体異性体の混合物、又はその酸又はその塩基、又はその生理学的に許容し得る塩、又はその溶媒和物の、不安状態、ストレス、うつ病、癲癇、アルツハイマー病、老人性痴呆症、一般的な認知機能障害、学習及び記憶障害（向知性薬として）、禁断症状、アルコールー及び／又は麻薬-及び／又は薬物-中毒及び／又は依存症、性的機能障害、心臓血環疾患、低血圧症、高血圧症、耳鳴り、搔痒症、偏頭痛、聽力障害、腸運動障害、摂食障害、食欲不振、脂肪過多症、運動障害、下痢、悪液質、尿失禁を治療するための医薬の製造への使用、もしくは筋弛緩剤、抗痙攣剤又は麻酔剤としての医薬の製造への使用、もしくはオピオイド鎮痛剤又は麻酔剤を用いた治療の際の同時に投与のための医薬の製造への使用、あるいは利尿薬又は抗ナトリウム排泄増加薬及び／又は抗不安薬の製造への使用。

【請求項 8】

請求項 1 記載の一般式 I で表わされる置換された 4 - アミノヘキサノールの製造にあたり、次の工程からなる：

a. 次の式IVで表わされる基S¹及びS²で保護されたシクロヘキサン-1,4-ジオンを式HNR^{0.1}R^{0.2}で表わされる化合物の存在で、シアノ化カリウムから選ばれるシアニドと反応させて、次の式シアノ化カリウムVで表わされる、保護されたN置換された1-アミノ-4-オキソ-シクロヘキサンカルボニトリル誘導体とし、

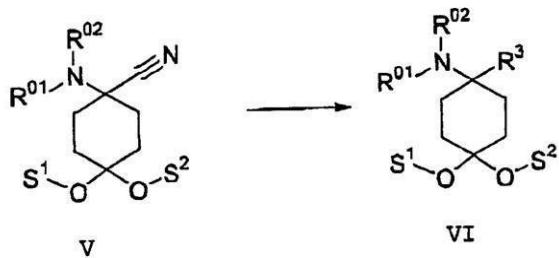
〔化 2 〕



及び / 又は R^{0-1} 及び / 又は R^{0-2} = 保護基で保護された H である化合物の場合に、少なくとも 1 回保護基を 脱離するか、及び / 又は R^{0-1} 及び / 又は R^{0-2} = H である化合物の場合に、少なくとも 1 回保護基を導入し、

b. 式 V で表わされるアミノニトリルを、グリニヤール試薬又は有機リチウム試薬から選ばれる、式金属 - R³ で表わされる金属有機試薬と反応させて、式 VI で表わされる化合物を生じ；

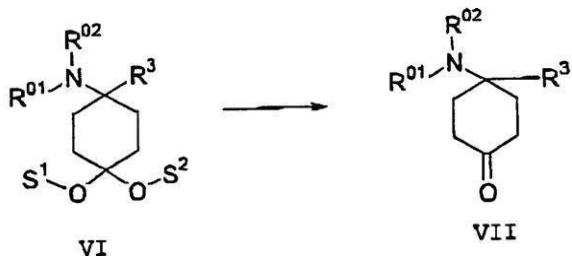
【化 3】



及び / 又は R^{0-1} 及び / 又は R^{0-2} = 保護基で保護された H である化合物の場合に、少なくとも 1 回保護基を 脱離するか、及び / 又は R^{0-1} 及び / 又は R^{0-2} = H である化合物の場合に、少なくとも 1 回保護基を導入し、

c. 式 V I で表わされる化合物で保護基 S¹ 及び S² を離脱させて、式 V I I で表わされる 4 - 置換された 4 - アミノシクロヘキサン誘導体を生じるか、

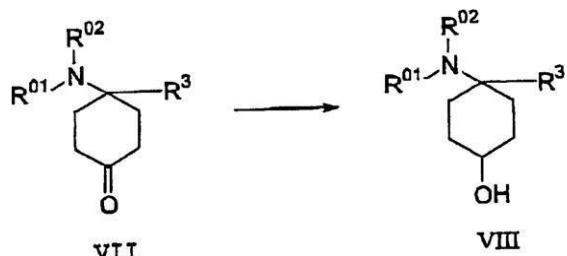
【化 4】



及び / 又は R^{0-1} 及び / 又は R^{0-2} = 保護基で保護された H である化合物の場合に、少なくとも 1 回保護基を 脱離するか、及び / 又は R^{0-1} 及び / 又は R^{0-2} = H である化合物の場合に、少なくとも 1 回保護基を導入し、

d. 式VIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムジイソブチル及びこれらの化合物の複合同族体から選ばれる還元剤と-70~-+110°の温度で反応させるか、又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式VIIで表わされる4-アミノシクロヘキサノール誘導体とし；

〔化 5 〕



e. ついで式VIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノール誘導体を無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-、アシリル-又はアリールブロマイド、-クロライド、-ヨーダイド、-トリフラートと反応させるか又は式 R^4X で表わされる、別の離脱基Xを有するアルカン、アルキル酸又は芳香族化合物と反応させて、請求項1記載の式Iで表わされる化合物となす；

この際 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は請求項 1 に記載した意味を有し、

そして

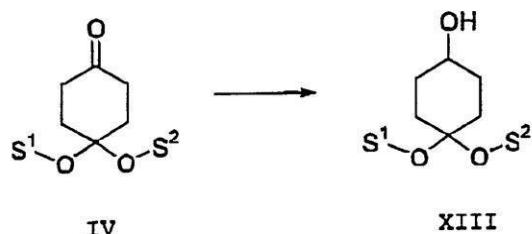
R^{0-1} 及び R^{0-2} は相互に無関係に次の群から選ばれる：H；保護基を有するH；C₁₋₈ - アルキル又はC₃₋₈ - シクロアルキル（これらはそれぞれ飽和又不飽和、分枝状又は非分枝状、モノ又はポリ置換されているか又は置換されていない）；アリール - 、又はヘテロアリール（これらはそれぞれモノ又はポリ置換されているか又は置換されていない）；又はC₁₋₃ - アルキレンを介して結合するアリール、C₃₋₈ - シクロアルキル又はヘテロアリール（これらはそれぞれモノ又はポリ置換されているか又は置換されていない）、上記置換された4-アミノヘキサノールの製造方法。

【請求項 9】

請求項 1 記載の一般式 I で表わされる置換された 4 - アミノシクロヘキサノールのもう一つの製造にあたり、次の工程からなる：

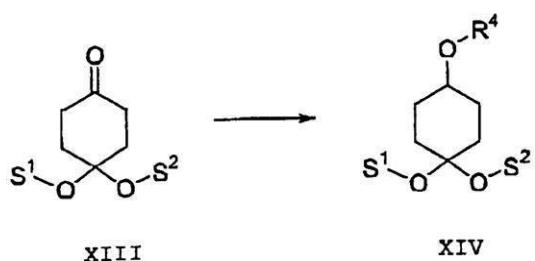
a. 次の式 I V で表わされる基 S¹ 及び S² で保護されたシクロヘキサン - 1, 4 - ジオンを、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムジイソブチル及びこれらの化合物の複合同族体から選ばれる還元剤との温度で - 70 及び + 110 、又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式 X I I I で表わされる保護された 4 - ヒドロキシシクロヘキサン誘導体とし；

【化 6】



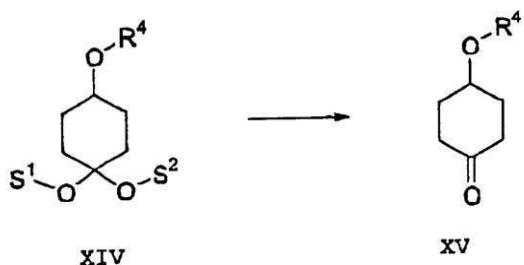
b. これを引き続き無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-又はアリールプロマイド、-クロライド、-ヨーダイド、-トリフラートと反応させるか又は別の離脱基Xを有するアルカン又は芳香族化合物R⁴Xと反応させ式XIVで表わされる化合物とし：

【化7】



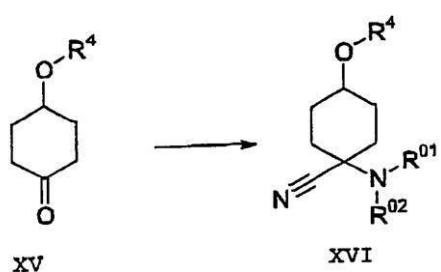
c. 式 X IV で表わされる化合物で保護基 S¹ 及び S² を離脱させ、式 X V で表わされる化合物を生じ；

【化 8】



d. 式 X V で表わされる化合物を式 $\text{HNR}^0\text{R}^1\text{R}^2$ で表わされる化合物の存在下に、シアン化カリウムから選ばれるシアン化物と反応させて、式 X V I で表わされる α - アミノニトリル誘導体とし、

【化 9】



e. 式 XV で表わされる $-$ アミノニトリル誘導体を、グリニヤール試薬又は有機リチウム試薬から選ばれる、式金属 $- R^3$ で表わされる金属有機試薬と反応させて、請求項 1 記載の式 I で表わされる化合物となす；

この際 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は請求項 1 に記載した意味を有し、
及び

R^{0-1} 及び R^{0-2} は相互に無関係に次の群から選ばれる: H ; 保護基を有する H ; C₁ .

C_3-C_8 -アルキル又は C_3-C_8 -シクロアルキル（これらはそれぞれ飽和又不飽和、分枝状又は非分枝状、モノ又はポリ置換されているか又は置換されていない）；アリール-、又はヘテロアリール（これらはそれぞれモノ又はポリ置換されているか又は置換されていない）；又は C_1-C_3 -アルキレンを介して結合するアリール、 C_3-C_8 -シクロアルキル又はヘテロアリール（これらはそれぞれモノ又はポリ置換されているか又は置換されていない）、上記置換された4-アミノヘキサノールの製造方法。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0026

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0026】

【0026】

残基 R^{23} はH、 C_{1-10} -アルキル基、好ましくは C_{1-6} -アルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基を意味するか又は C_{1-3} -アルキレン基を介して結合するアリール基又はヘテロアリール基を意味し、但しアリール基及びヘテロアリール基それ自体はアリール基又はヘテロアリール基で置換されてはならない；

基 R^{24} 及び R^{25} は同一か又は相違し、H、 C_{1-10} -アルキル基、好ましくは C_{1-6} -アルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基を意味するか又は C_{1-3} -アルキレン基を介して結合するアリール基又はヘテロアリール基を意味し、但しアリール基及びヘテロアリール基それ自体はアリール基又はヘテロアリール基で置換されてはならない；

又は

基 R^{24} 及び R^{25} は一緒になって $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^{26}CH_2CH_2$ 、又は $(CH_2)_{3-6}$ を意味し、

基 R^{26} はH、 C_{1-10} -アルキル基、好ましくは C_{1-6} -アルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基を意味するか又は C_{1-3} -アルキレン基を介して結合するアリール基又はヘテロアリール基を意味し、但しアリール基及びヘテロアリール基それ自体はアリール基又はヘテロアリール基で置換されてはならない。

この場合、“塩”なる用語は、本発明の有効物質のあらゆる形態を意味し、この際これはイオン形をとるか又は荷電され、対向イオン（カチオン又はアニオン）とカップリングするか又は溶解された状態にある。この用語は有効物質と他の分子及びイオンの錯体、特にイオン相互作用を経て錯化された錯体を含むと解される。