

第 1 回拒絶理由通知書正文

出願番号：200580006491X

第 1 回拒絶理由通知書正文

本発明の特許出願は一般式 I の化合物及びその薬学的使用に関する。本出願の請求項は合計で 14 項であり、そのうち請求項 1～9 は化合物を保護することを要求し、請求項 10 は医薬組成物を保護することを要求し、請求項 11～14 は化合物の製薬的使用を保護することを要求する。審査の結果下記の意見を提出する。

進歩性に関して

請求項 1 は式 I の化合物を保護することを要求し、引用文献 1 (CN1416420A) にはある種の OREXIN 受容体としての拮抗薬 (一般式 I 参照) が開示され、そこには具体的な化合物 (明細書 42 頁実施例 35 参照) が開示され、それと本出願の請求項 1 が保護を請求する化合物との違いは、(a) 本出願中の化合物がイソキノリンの 1 位に結合したのは 4-トリフルオロメチル-エチル基または 2-(6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-エチル基であるのに対し、引用文献 1 ではベンジル基であり、(b) 本出願中の化合物がアセチル基と α 結合したのはフェニル基であるのに対し、引用文献 1 では水素であり、(c) 本出願中の化合物が N と結合したのはアルキル基であるのに対し、引用文献 1 では 2-メチル-ベンジル基であるということである。引用文献 1 の一般式 I において、 R^5 はアラルキル基であってもよく、アリール基はフェニル基であってもよく、かつフェニル基はトリフルオロメチル基で置換されていてもよく、 R^7 はアリール基であってもよく、アリール基はフェニル基であってもよく、 R^{10} は低級アルキル基であってもよいと定義される (明細書 3～4 頁参照)。上記の教えに基づいて、当業者が OREXIN 受容体拮抗薬として用いることができる化合物を探す場合、引用文献 1 に開示された具体的な化合物の基礎の上に化合物中の置換基を適切に変えることによって、本出願の請求項 1 が保護を請求する技術方案を得ることをたやすく思い付き、かつ明細書からこれらの基を導入して思いがけない効果をもたらすことができるかどうかはわからない。したがって、請求項 1 は引用文献 1 に対して突出した実質的な特徴を有さず、特許法第二十二条第三項の

規定に合致しない。

同様の理由で、請求項 2～8 は特許法第二十二条第三項の規定に合致しない。

請求項 10 は医薬組成物を保護することを要求し、請求項 11～14 は化合物の製薬的使用を保護することを要求する。引用文献 1 には化合物を医薬組成物に用いることができると及び化合物の製薬的使用が開示されており、本出願との違いは化合物が異なる点である。したがって、請求項 1 が進歩性を有しない場合、請求項 10～14 も進歩性を有さず、特許法第二十二条第三項の規定に合致しない。

特許法第二十六条第四項の規定に関して

請求項 1 は化合物の溶媒コンプレックスを保護することを要求する。明細書において十分に開示され、すなわち、明白で、完璧な説明をして、当業者が実現できるようにし、これによって特許法第二十六条第三項に規定された技術的内容を満足させなければ特許請求の範囲の保護範囲の根拠とすることができない。化合物の溶媒和物に対して、相応的にその製造方法、製造実施例及び得られた溶媒和物の物理化学的パラメータを開示することによって、出願人がこの方面で相応する研究を行なったことを証明しなければならない。本出願の明細書においては、溶媒和物という名詞を挙げただけで、このような記述は特許法の明細書を十分に開示するという要求を満足することができず、したがって、式 I の化合物の溶媒和物は明細書において十分に開示されていないので、出願人は明細書に十分に開示されていない内容を請求項を支持する根拠とすることができず、これによって請求項 1 が明細書の支持を得ることができなくなり、特許法第二十六条第四項の規定に合致しない。

請求項 11 は、下記のような疾患：抑鬱、不安、嗜癖、強迫性障害……を治療する医薬の製造のための化合物の使用を保護することを要求する。上記疾患はいずれも複数の作用メカニズムに関連し、本出願の明細書には前記化合物のオレキシシン（OREXIN）受容体拮抗薬としての活性データのみが開示されている。作用メカニズム及び臨床病症にはしばしば複雑な交差関係が存在し、同一作用メカニズムでも複数の臨床病症に関連し、同一臨床病症でも複数の作用メカニズムに関連するため、当業者は前記化合物がその他の病因により引き起こされた上記疾患を治療することもできることを明細書から推定することができない。したがって、請求項 11 は明細書の支持を得ることができず、特許法第二十六条第四項の規定に合致しない。同様の理由で、請求項 12～14 は明細書の支持を得ることができず、特許法第二十二条第四項の規定に合致しない。

その他

請求項 9 は一般式 I の化合物を保護することを要求し、それが医薬品として用いられることをさらに限定し、上記使用限定は化合物の構造に対していかなる影響も与えないため、請求項 9 が保護を請求する範囲は請求項 1 と全く同じであり、これによって請求項が簡潔でなくなり、特許法実施細則第二十条第一項の規定に合致しない。

請求項 1 1 には「例えば」、「……など」及び括弧が現われ、上記言葉遣い及び符号によって請求項の保護範囲がはっきりしなくなり、特許法実施細則第二十条第一項の規定に合致しない。

上述した理由で、現在の本文で提出した本出願に特許権を授与することができず、出願人が指定した期限内に本出願が進歩性を有する理由を陳述し、出願文書に対して必要な補正を行なうことができなければ、本出願は却下される。

尊敬する審査官殿

第1回の拒絶理由に対して、出願人の意見陳述は下記の通りです。

1. 出願人は特許請求の範囲を補正し、そのうち、請求項1～7を削除し、請求項8を新しい請求項1に補正し、原請求項8に限定された第2の化合物を削除しました。新しい請求項1は実施例2の支持を得ることができます。

2. 新しい請求項2が保護を要求するのは新しい請求項1が保護を要求する化合物の自由塩基です。

3. 新しい請求項3が保護を要求するのは新しい請求項1に記載の化合物の具体的な塩であり、新しい請求項3は明細書4頁10～14行目の内容に基づいて限定されたものです。

4. 新しい請求項4は実施例2、特に明細書28頁工程IIIの支持を得ることができます。

5. 新しい請求項5は実施例2、特に明細書28頁工程IIIの支持を得ることができます。

6. 出願人は原請求項11を削除しました。

7. 原請求項12を新しい請求項7に補正しました。

8. 原請求項13を新しい請求項8に補正しました。

9. 原請求項14を新しい請求項10に補正しました。

進歩性に関する意見陳述：

引用文献1（CN1416420A、国際検索報告書のD1/WO2001/068609に対応します）について

新しい請求項1が限定した具体的な化合物は引用文献1に対する新しい選択であると考えられます。新しい請求項1に比べ、引用文献は非常に広い範囲を限定し、多くの化合物を含んでいます。

従来技術は当業者に対して教えたり、アドバイスしたり提示したりしていませんので、当業者は新しい請求項1が限定した化合物を予め選択することができません。したがって、従来技術に対して、新しい請求項1が保護を要求する化合物は明白で、すぐわかるものではありません。

新しい請求項1の化合物(すなわち(2R)-2-{(1S)-6,7-ジメトキシ-1-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル}-N-メチル-2-フェニルアセトアミド)は以下の構造特徴を有しています。

- 1) 6および7位が2つのメトキシ基で置換された3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル基部分
- 2) 引用文献1の置換基R5/R6に対応するフェニルエチル基
- 3) フェニルエチル基のベンゼン環のパラ位における置換基トリフルオロメチル基
- 4) 引用文献1の置換基R7/R8に対応する非置換ベンゼン環
- 5) 引用文献1の置換基R9/R10に対応するメチル基
- 6) 特定の配置

引用文献1(CN1416420A)には、本発明に比べて、大量の化合物が開示され、引用文献1には341個の具体的な実施形態で341個の化合物が開示され、これらの化合物は以下の構造特徴を有します。

1) 複数の化合物は、6および7位が2つのメトキシ基で置換された3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル基部分を含有します。

2) 引用文献1が開示された3つの具体的な実施形態(実施例110、111、112)において、置換基R5/R6はフェニルエチル基に対応し、ここでのフェニルエチル基は非置換のものです。

3) 引用文献1の置換基R5/R6のいずれかは、そのアラルキル基のベンゼン環に置換基トリフルオロメチル基がありません。言い換えれば、引用文献1にはアラルキル基のベンゼン環にトリフルオロメチル置換基がある実例が開示されていません。

4) 引用文献1には2つの具体的な実例(実施例4、5)が開示され、そのうち引用文献1の置換基R7/R8に対応する1つはベンゼン環です。

5) 引用文献1には3つの具体的な実例(実施例5、75、105)が開示され、そのうち引用文献1の置換基R9/R10に対応する1つは小さい置換基(例えばアルキル基)であり、この位置にメチル基を有する化合物の実例が開示されていません。

従来技術の引用文献1には請求項1の特定構造特徴の化合物が開示されておらず、その

具体的な実施形態においても本発明の請求項 1 の化合物に関する教示またはアドバイスまたは示唆を与えていません。事実上、従来の技術に比べ、本発明の請求項 1 の化合物は従来の技術で開示された化合物と異なる少なくとも 3 つの構造特徴を有します。

したがって、従来の技術に開示された大量の化合物に基づいて本発明の特定の置換基および構造の化合物を選択するのは明白で、すぐわかるというものではありません。請求項 1 は引用文献 1 に対して明白で、すぐわかるものではありません。

また、現在、本発明の請求項 1 の化合物を不眠症の治療に用いることは既に臨床病期 I I 期の段階（詳しくは会社のウェブサイト：www.actelin.com を参照のこと）に入っています。

したがって、新しく補正した請求項 1 が保護を要求する具体的な化合物は従来の技術に比べて明白で、すぐわかるものではありません。従来の技術を持つ当業者は引用文献 1 に開示された内容に基づいて本発明を実現することはできません。新しく補正した請求項 1 が保護を要求する具体的な化合物は突出した実質的特徴および顕著な進歩を有し、特許法の進歩性に関する関連規定に合致します。

新しく補正した請求項 1 が進歩性を有するという前提下で、補正後の請求項 2 ～ 1 0 も特許法の進歩性に関する関連規定に合致します。

拒絶理由中の特許法第 2 6 条第 4 項の規定について

補正後の請求項 8 ～ 1 0 に対して、出願人は拒絶理由を受け入れることができません。新しく補正した請求項 8 ～ 1 0 は明細書の支持を得ることができます。明細書 1 頁 8 ～ 1 9 行目に開示された内容によると、その引用した科学的論文は、本発明補正後の請求項 8 ～ 1 0 が保護を要求する使用は単純な仮定ではなく、理論的根拠を有することを示しています。該科学的文献はオレキシシン（o r e x i n s）が摂食を調節することができ、睡眠および不眠症を調節する作用も有することを示しています。また、新しく補正した請求項 8 ～ 1 0 が現在関連する請求項 1 の要求する具体的な化合物の不眠症に対する治療は既に臨床病期 I I I 期の試験段階に入っています。したがって、出願人は、新しく補正した請

求項 8 ～ 1 0 が明細書の支持を得ることができ、特許法第 2 6 条第 4 項の規定に合致する
と考えます。

特許請求の範囲

1. 化合物(2R)-2-{(1S)-6,7-ジメトキシ-1-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル}-N-メチル-2-フェニルアセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩。

2. 前記化合物が(2R)-2-{(1S)-6,7-ジメトキシ-1-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル}-N-メチル-2-フェニルアセトアミドであることを特徴とする、請求項1に記載の化合物。

3. 前記化合物が(2R)-2-{(1S)-6,7-ジメトキシ-1-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル}-N-メチル-2-フェニルアセトアミドの薬学的に許容可能な塩であり、その薬学的に許容可能な塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、蟻酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、ジヒドロキシ酸塩、ステアリン酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、またはトリフルオロ酢酸塩であることを特徴とする、請求項1に記載の化合物。

4. 前記化合物が(2R)-2-{(1S)-6,7-ジメトキシ-1-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル}-N-メチル-2-フェニルアセトアミド塩酸塩であることを特徴とする、請求項1に記載の化合物。

5. 前記化合物が(2R)-2-{(1S)-6,7-ジメトキシ-1-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル}-N-メチル-2-フェニルアセトアミド塩酸塩結晶であり、前記結晶が、

a) (1S)-6,7-ジメトキシ-1-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(100mg)、トルエン-4-スルホン酸(S)-メチルカルバモイルフェニルメチルエステル(100mg)およびジイソプロピルエチルアミン(0.065mL)のブタノン(5.0mL)溶液を加熱し、3日間還流させ、室温まで冷却する工程、

b) 酢酸エチルを加え、該混合物を飽和NaHCO₃水溶液および塩水で洗浄する工程、

c) 有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を真空中で除去する工程、

e) THF (2.0 mL) およびイソプロパノールにおける HCl 溶液 (5 ~ 6 M、0.10 mL) を粗生成物に添加し、溶媒を真空中で除去する工程、

f) THF (2.0 mL) で再結晶する工程

によって得られることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

6. 請求項 1 ~ 5 に記載の化合物および薬学的に許容可能な担体材料を少なくとも含む、医薬組成物。

7. 摂食障害または睡眠障害の疾患を予防または治療する医薬を製造するための請求項 1 ~ 5 に記載の化合物の使用。

8. 前記摂食障害が、代謝機能不全、無調節食欲制御、強迫肥満症、嘔吐過食症または神経性無食欲症を含むことを特徴とする、請求項 7 に記載の使用。

9. 前記障害が、睡眠障害であることを特徴とする、請求項 8 に記載の使用。

10. 前記睡眠障害が、不眠症、ナルコレプシーおよびその他の過剰な眠気、睡眠に関連するジストニア、下肢静止不能症候群、睡眠時無呼吸、時差ぼけ症候群、交代勤務症候群、遅延睡眠相症候群または睡眠相前進症候群を含むことを特徴とする、請求項 7 または 9 に記載の使用。

第2回拒絶理由通知書

出願番号：200580006491X

出願人は2009年05月04日に第1回拒絶理由通知書に対して意見陳述書および補正した特許請求の範囲を提出し、審査の結果下記の意見を提出する。

1、請求項3には「ジヒドロキシ酸塩」が現われ、前記命名は明白ではなく、当業者は「ジヒドロキシ酸」が何の構造を表わすかがわからない。英語の原文では、該言葉の原文はp a m o i c a c i dであり、その対応する中国語命名はパモ酸、パモン酸、エンボン酸、2, 2'-ジヒドロキシ-3, 3'-ジカルボキシ-1, 1'-ジナフチルメタンなどであってもよい。したがって、請求項3は明白ではなく、特許法第二十六条第四項の規定（原特許法実施細則第二十条第一項の規定）に合致しない。

2、請求項5の何箇所に括弧、例えば「……テトラヒドロイソキノリン（100mg）」が現われ、前記括弧によって請求項に異なる保護範囲が現われることになり、したがって、請求項5は明白ではなく、特許法第二十六条第四項の規定（原特許法実施細則第二十条第一項の規定）に合致しない。括弧中の内容を保留して括弧を削除することを勧める。

上述した理由で、現在の本文に基づくと本出願に特許権を授与することができず、出願人は指定した二カ月の期限内に上記欠陥を克服し、補正する際に原明細書及び特許請求の範囲に記載された範囲を超えてはならないことに注意すべきであり、そうでなければ、本出願は却下される。

特許請求の範囲

1. 化合物 (2R) - 2 - {(1S) - 6, 7 - ジメトキシ - 1 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル} - N - メチル - 2 - フェニル - アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩。

2. 前記化合物が (2R) - 2 - {(1S) - 6, 7 - ジメトキシ - 1 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル} - N - メチル - 2 - フェニル - アセトアミドであることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

3. 前記化合物が (2R) - 2 - {(1S) - 6, 7 - ジメトキシ - 1 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル} - N - メチル - 2 - フェニル - アセトアミドの薬学的に許容可能な塩であり、その薬学的に許容可能な塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、蟻酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、ステアリン酸塩、メタンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、またはトリフルオロ酢酸塩であることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

4. 前記化合物が (2R) - 2 - {(1S) - 6, 7 - ジメトキシ - 1 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル} - N - メチル - 2 - フェニル - アセトアミド塩酸塩であることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

5. 前記化合物が (2R) - 2 - {(1S) - 6, 7 - ジメトキシ - 1 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル} - N - メチル - 2 - フェニル - アセトアミド塩酸塩結晶であり、前記結晶が、

a) (1S) - 6, 7 - ジメトキシ - 1 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン 100 mg、トルエン - 4 - スルホン酸 (S) - メチルカルバモイル - フェニル - メチルエステル 100 mg およびジイソプロピルエチルアミン 0.065 mL のブタノン溶液 5.0 mL を加熱し、3 日間還流させ、室温まで冷却する工程、

b) 酢酸エチルを加え、該混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液および塩水で洗浄する工程、

c) 有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を真空中で除去する工程、

e) THF 2.0 mL およびイソプロパノールにおける 5～6 M HCl 溶液 0.10 mL を粗生成物に添加し、溶媒を真空中で除去する工程、

f) THF 2.0 mL で再結晶する工程
によって得られることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

6. 請求項 1～5 に記載の化合物および薬学的に許容可能な担体材料を少なくとも含む、医薬組成物。

7. 摂食障害または睡眠障害の疾患を予防または治療する医薬を製造するための請求項 1～5 に記載の化合物の使用。

8. 前記摂食障害が、代謝機能不全、無調節食欲制御、強迫肥満症、嘔吐過食症または神経性無食欲症を含むことを特徴とする、請求項 7 に記載の使用。

9. 前記障害が、睡眠障害であることを特徴とする、請求項 8 に記載の使用。

10. 前記睡眠障害が、不眠症、ナルコレプシーおよびその他の過剰な眠気、睡眠に関連するジストニア、下肢静止不能症候群、睡眠時無呼吸、時差ぼけ症候群、交代勤務症候群、遅延睡眠相症候群または睡眠相前進症候群を含むことを特徴とする、請求項 7 または 9 に記載の使用。

6. 請求項1～5のいずれかに記載の化合物および薬学的に許容可能な担体材料を少なくとも含む、医薬組成物。

7. 摂食障害または睡眠障害の疾患を予防または治療する医薬を製造するための請求項1～5のいずれかに記載の化合物の使用。

8. 前記摂食障害が、代謝機能不全、無調節食欲制御、強迫肥満症、嘔吐過食症または神経性無食欲症を含むことを特徴とする、請求項7に記載の使用。

9. 前記障害が、睡眠障害であることを特徴とする、請求項8に記載の使用。

10. 前記睡眠障害が、不眠症、ナルコレプシーおよびその他の過剰な眠気、睡眠に関連するジストニア、下肢静止不能症候群、睡眠時無呼吸、時差ぼけ症候群、交代勤務症候群、遅延睡眠相症候群または睡眠相前進症候群を含むことを特徴とする、請求項7または9に記載の使用。