

【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24年11月1日(2012.11.1)

【公表番号】特表2012-503009(P2012-503009A)

【公表日】平成24年2月2日(2012.2.2)

【年通号数】公開・登録公報2012-005

【出願番号】特願2011-527994(P2011-527994)

【国際特許分類】

C 0 7 D 221/28 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 27/16 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/485 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 221/28 C S P

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 27/06

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 27/16

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/485

【手続補正書】

【提出日】平成24年9月12日(2012.9.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

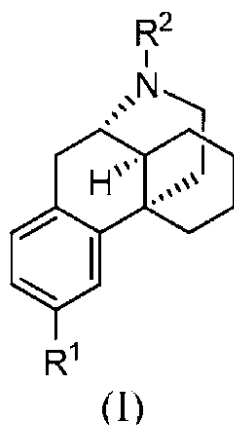
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 I

【化 1 5】



の化合物

又はその薬学的に許容される塩〔式中、

R^1 は、 $-O-CD_2CD_3$ 、 $-O-CD_2CH_3$ 、 $-O-CH_2CD_3$ 、 $-O-CD(CD_3)_2$ 、 $-O-CH(CD_3)_2$ 、 $-O-CD(CH_3)_2$ 、 $-CD_3$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD_2CH_3$ 、 $-CH_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CH(CD_3)_2$ 、 $-CD(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CD(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CD_3)_2$ 、 $-CD_2CD(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CH(CD_3)_2$ 、 $-CH_2CD(CD_3)_2$ 又は $-CD_2CD(CD_3)_2$ であり、

R^2 は、 CH_3 、 CH_2D 、 CHD_2 及び CD_3 から選択される。〕。

【請求項 2】

R^2 が CH_3 又は CD_3 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が $-O-CD_2CD_3$ 又は $-O-CD(CD_3)_2$ である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が $-O-CD(CD_3)_2$ である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

下表

【表 7】

化合物番号	R^1	R^2
100	$-O-CD_2CD_3$	CD_3
101	$-O-CD_2CH_3$	CD_3
102	$-O-CD(CD_3)_2$	CD_3
103	$-O-CD(CH_3)_2$	CD_3
104	$-O-CD_2CD_3$	CH_3
105	$-O-CD_2CH_3$	CH_3
106	$-O-CD(CD_3)_2$	CH_3
107	$-O-CD(CH_3)_2$	CH_3

に示す化合物のいずれか 1 つ

又はその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

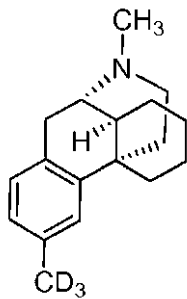
R^1 が $-CD_3$ 、 $-CD_2CD_3$ 又は $-CD_2CD(CD_3)_2$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

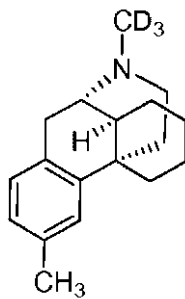
R^1 が $-CD_3$ である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

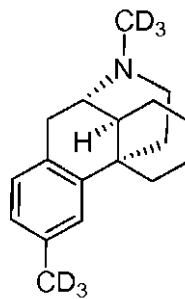
【化 1 6】



化合物 108,



化合物 109, 及び、化合物 110,



のいずれか 1 つ

又はその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

重水素として表されていない原子がその天然同位体存在度で存在する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含む、発熱物質を含まない医薬組成物。

【請求項 11】

情動不安定；偽性球麻痺情動；自閉症；神経障害及び神経変性疾患；脳損傷；意識障害；心血管疾患；緑内障；遅発性ジスキネジア；癌；関節リウマチ；糖尿病性神経障害；網膜症；ホモシステイン誘発性アポトーシスにより引き起こされる疾患又は障害；ホモシステインのレベルの上昇により引き起こされる疾患又は障害；慢性疼痛、難治性疼痛、神経障害性疼痛、交感神経により媒介される疼痛；胃腸機能不全に伴う疼痛；口痛；背痛；中枢痛症候群；複合性局所疼痛症候群；てんかん発作；てんかん性片麻痺；後天性てんかん性失語症（ランドー-クレッフナー症候群）；小児幼児難治性てんかん（SMEI）；早期幼児てんかん性脳症；脳卒中後発作；熱性発作；外傷後発作；耳鳴；性機能不全；難治性咳；皮膚炎；嗜癮障害；レット症候群（RTT）；制御されていない咽頭筋痙攣に起因する発声障害；メトトレキサート神経毒性；並びに癌によりもたらされる疲労から選択される疾患又は状態に罹患している又は罹患しやすい対象を治療するのに使用するための請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

対象が糖尿病性神経障害に伴う疼痛に罹患している又は罹患しやすい、請求項 11 に記載の方法。

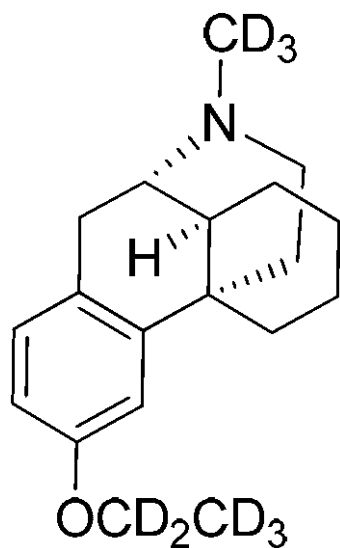
【請求項 13】

疼痛に罹患している又は罹患しやすい対象を治療するのに使用するための請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

下記構造：

【化 1 7】

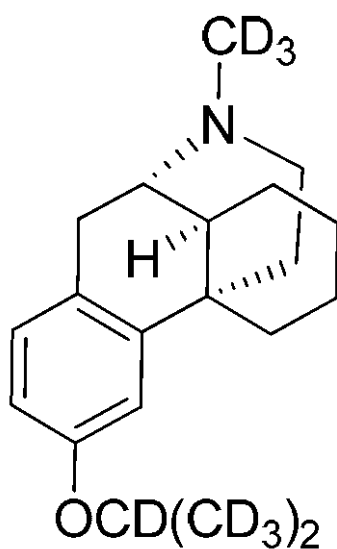


[式中、重水素として表されていない原子は、その天然同位体存在度で存在する。]
 を有する化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

下記構造：

【化 1 8】

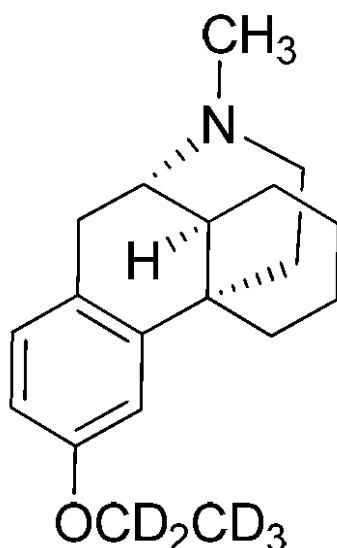


[式中、重水素として表されていない原子は、その天然同位体存在度で存在する。]
 を有する化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

下記構造：

【化 1 9】



[式中、重水素として表されていない原子は、その天然同位体存在度で存在する。]
 を有する化合物又はその薬学的に許容される塩。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 8 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

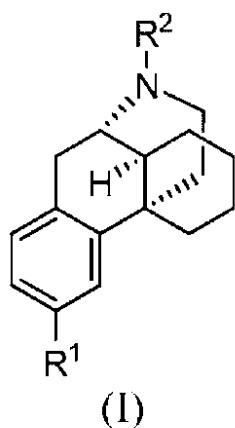
【0 1 8 2】

さらなる説明なしに、当業者はこれまでの説明及び例示の実施例を用いて本発明の化合物を作製し、利用し、特許請求された方法を実施することができると考えられる。前述の議論及び実施例は特定の好ましい実施形態の単に詳細な説明であることを理解すべきである。本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、種々の変更形態及び均等物を成することができることは、当業者には明らかであろう。上で述べ又は引用したすべての特許、学術論文及び他の文献は、参照により本明細書に組み込まれている。

本発明は、以下の態様を含む。

[1] 以下の式 I

【化 1 5】



の化合物

又はその薬学的に許容される塩 [式中、

R^1 は、 $-O-(C_2 \sim C_4)$ アルキル及び $-(C_1 \sim C_4)$ アルキルから選択され、
ここで R^1 は、1 個又は複数個の重水素原子で場合によって置換されており、

R^2 は、 CH_3 、 CH_2D 、 CHD_2 及び CD_3 から選択され、

ただし、少なくとも 1 個の重水素原子が R^1 又は R^2 に存在する。】。

[2] R^1 が 1 個又は複数個の重水素原子で置換されている $-O-(C_2 \sim C_4)$ アルキルである、上記 [1] に記載の化合物。

[3] R^2 が CH_3 又は CD_3 である、上記 [1] 又は [2] に記載の化合物。

[4] R^1 が $-O-CD_2CD_3$ 、 $-O-CD_2CH_3$ 、 $-O-CH_2CD_3$ 、 $-O-CD(CD_3)_2$ 、 $-O-CH(CD_3)_2$ 、 $-O-CD(CH_3)_2$ 、 $-O-CD_2CH(CH_3)_2$ 、 $-O-CH_2CD(CH_3)_2$ 、 $-O-CH_2CH(CD_3)_2$ 、 $-O-CD_2CD(CH_3)_2$ 、 $-O-CD_2CH(CD_3)_2$ 、 $-O-CH_2CD(CD_3)_2$ 又は $-O-CD_2CD(CD_3)_2$ である、上記 [1]、[2] 又は [3] に記載の化合物。

[5] R^1 が $-O-CD_2CD_3$ 、 $-O-CD_2CH_3$ 、 $-O-CH_2CD_3$ 、 $-O-CD(CD_3)_2$ 、 $-O-CH(CD_3)_2$ 又は $-O-CD(CH_3)_2$ である、上記 [4] に記載の化合物。

[6] R^1 が $-O-CD_2CD_3$ 又は $-O-CD(CD_3)_2$ である、上記 [5] に記載の化合物。

[7] R^1 が $-O-CD(CD_3)_2$ である、上記 [6] に記載の化合物。

[8] 下表

【表 7】

化合物番号	R^1	R^2
100	$-O-CD_2CD_3$	CD_3
101	$-O-CD_2CH_3$	CD_3
102	$-O-CD(CD_3)_2$	CD_3
103	$-O-CD(CH_3)_2$	CD_3
104	$-O-CD_2CD_3$	CH_3
105	$-O-CD_2CH_3$	CH_3
106	$-O-CD(CD_3)_2$	CH_3
107	$-O-CD(CH_3)_2$	CH_3

に示す化合物のいずれか 1 つ

又はその薬学的に許容される塩から選択される、上記 [3] に記載の化合物。

[9] R^1 が 1 個又は複数個の重水素原子で場合によって置換されている $-(C_1 \sim C_4)$ アルキルである、上記 [1] に記載の化合物。

[10] R^2 が CH_3 又は CD_3 である、上記 [9] に記載の化合物。

[11] R^1 が $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD_2CH_3$ 、 $-CH_2CD_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CH(CD_3)_2$ 、 $-CD(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CD(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CD_3)_2$ 、 $-CD_2CD(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CH(CD_3)_2$ 、 $-CH_2CD(CD_3)_2$ 又は $-CD_2CD(CD_3)_2$ である、上記 [10] に記載の化合物。

[12] R^1 が $-CD_3$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD_2CH_3$ 、 $-CH_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CH(CD_3)_2$ 、 $-CD(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CD(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CD_3)_2$ 、 $-CD_2CD(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CH(CD_3)_2$ 、 $-CH_2CD(CD_3)_2$ 又は $-CD_2CD(CD_3)_2$ であ

る、上記 [1 1] に記載の化合物。

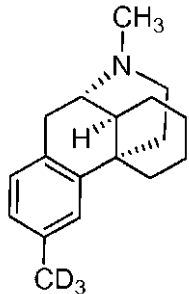
[1 3] R^1 が $-CD_3$ 、 $-CD_2CD_3$ 又は $-CD_2CD(CD_3)_2$ である、上記 [1 2] に記載の化合物。

[1 4] R^1 が $-CD_3$ である、上記 [1 3] に記載の化合物。

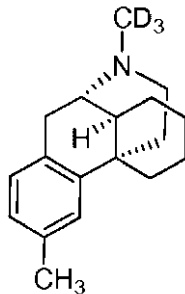
[1 5] R^1 が $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 又は $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 R^2 が CD_3 から選択される、上記 [1 4] に記載の化合物。

[1 6]

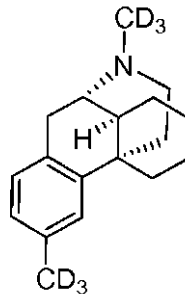
【化 1 6】



化合物 108,



化合物 109, 及び、化合物 110,



のいずれか 1 つ

又はその薬学的に許容される塩から選択される、上記 [1 0] に記載の化合物。

[1 7] 重水素として表されていない原子がその天然同位体存在度で存在する、上記 [1] から [1 6] のいずれか一項に記載の化合物。

[1 8] 上記 [1] に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含む、発熱物質を含まない医薬組成物。

[1 9] 情動不安定；偽性球麻痺情動；自閉症；神経障害及び神経変性疾患；脳損傷；意識障害；心血管疾患；緑内障；遅発性ジスキネジア；癌、関節リウマチ；糖尿病性神経障害；網膜症；ホモシステイン誘発性アポトーシスにより引き起こされる疾患又は障害；ホモシステインのレベルの上昇により引き起こされる疾患又は障害；慢性疼痛、難治性疼痛、神経障害性疼痛、交感神経により媒介される疼痛；胃腸機能不全に伴う疼痛；口痛；背痛；中枢痛症候群；複合性局所疼痛症候群；てんかん発作；てんかん性片麻痺；後天性てんかん性失語症（ランドー・クレッフナー症候群）；小児幼児難治性てんかん（SMEI）；早期幼児てんかん性脳症；脳卒中後発作；熱性発作；外傷後発作；耳鳴；性機能不全；難治性咳；皮膚炎；嗜癮障害；レット症候群（RTT）；制御されていない咽頭筋痙攣に起因する発声障害；メトトレキサート神経毒性；並びに癌によりもたらされる疲労から選択される疾患又は状態に罹患している又は罹患しやすい患者の治療に有用な第 2 の治療薬をさらに含む、上記 [1 8] に記載の組成物。

[2 0] 第 2 の治療薬がキニジン、硫酸キニジン、オキシコドン及びガバペンチンから選択される、上記 [1 9] に記載の組成物。

[2 1] 治療上有効量の上記 [1 8] に記載の医薬組成物をそれを必要とする対象に投与する段階を含む、情動不安定；偽性球麻痺情動；自閉症；神経障害及び神経変性疾患；脳損傷；意識障害；心血管疾患；緑内障；遅発性ジスキネジア；癌；関節リウマチ；糖尿病性神経障害；網膜症；ホモシステイン誘発性アポトーシスにより引き起こされる疾患又は障害；ホモシステインのレベルの上昇により引き起こされる疾患又は障害；慢性疼痛、難治性疼痛、神経障害性疼痛、交感神経により媒介される疼痛；胃腸機能不全に伴う疼痛；口痛；背痛；中枢痛症候群；複合性局所疼痛症候群；てんかん発作；てんかん性片麻痺；後天性てんかん性失語症（ランドー・クレッフナー症候群）；小児幼児難治性てんかん（SMEI）；早期幼児てんかん性脳症；脳卒中後発作；熱性発作；外傷後発作；耳鳴；性機能不全；難治性咳；皮膚炎；嗜癮障害；レット症候群（RTT）；制御されてい

い咽頭筋痙攣に起因する発声障害；メトトレキサート神経毒性；並びに癌によりもたらされる疲労から選択される疾患又は状態に罹患している又は罹患しやすい対象を治療する方法。

[2 2] 対象が糖尿病性神経障害に伴う疼痛に罹患している又は罹患しやすい、上記 [2 1] に記載の方法。

[2 3] 対象がてんかん発作に罹患している又は罹患しやすい、上記 [2 1] に記載の方法。

[2 4] 治療上有効量の上記 [1 8] に記載の医薬組成物をそれを必要とする対象に投与する段階を含む、化学物質への曝露に関連する状態に罹患している又は罹患しやすい対象を治療する方法。

[2 5] 治療上有効量の上記 [1 8] に記載の医薬組成物をそれを必要とする対象に投与する段階を含む、疼痛に罹患している又は罹患しやすい対象を治療する方法。

[2 6] 疼痛に罹患している又は罹患しやすい患者の治療に有用な第 2 の治療薬をさらに含む、上記 [1 8] に記載の組成物。

[2 7] 化学物質への曝露に関連する状態に罹患している又は罹患しやすい患者の治療に有用な第 2 の治療薬をさらに含む、上記 [1 8] に記載の組成物。