

【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31年3月22日(2019.3.22)

【公表番号】特表2018-507210(P2018-507210A)
 【公表日】平成30年3月15日(2018.3.15)
 【年通号数】公開・登録公報2018-010
 【出願番号】特願2017-543828(P2017-543828)
 【国際特許分類】

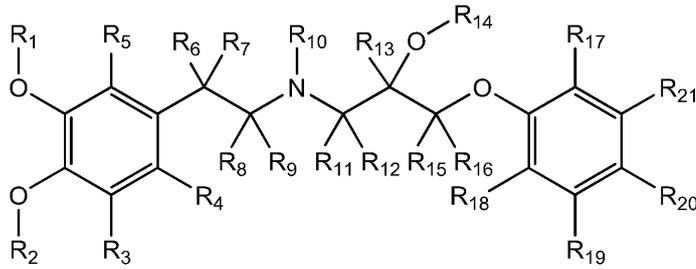
C 0 7 C 217/64 (2006.01)
 A 6 1 K 31/138 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)
 A 6 1 P 21/02 (2006.01)
 A 6 1 P 21/04 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C	217/64	C S P
A 6 1 K	31/138	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 K	45/00	

【手続補正書】
 【提出日】平成31年2月4日(2019.2.4)
 【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】
 構造式 I の化合物又はその塩：

【化 1】



(I)

式中、

R_1 、 R_2 及び R_{21} はそれぞれ独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CD_2H$ 、及び $-CD_3$ からなる群より選択され；

$R_3 \sim R_{20}$ はそれぞれ独立して、水素及び重水素から成る群より選択され；

$R_1 \sim R_{21}$ の少なくとも1つは、重水素であるか、又は重水素を含む。

【請求項 2】

R_{10} 及び R_{14} が水素であるか；

R_1 が CD_3 であるか；

R_2 が CD_3 であるか；

R_1 が CD_3 であり、且つ、 R_2 が CD_3 であるか；

R_{21} が CD_3 であるか；

R_1 及び R_2 の1つが CD_3 であり、且つ、 R_{21} が CD_3 であるか；

R_1 が CD_3 であり、 R_2 が CD_3 であり、且つ、 R_{21} が CD_3 であるか；

R_6 及び R_7 が重水素であるか；

R_8 及び R_9 が重水素であるか；

$R_6 \sim R_9$ が重水素であるか；

R_{11} 及び R_{12} が重水素であるか；

R_{13} が重水素であるか；

R_{15} 及び R_{16} が重水素であるか；

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{15} 、及び R_{16} が重水素であるか；

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} 、及び R_{16} が重水素であるか；

$R_6 \sim R_9$ 、 $R_{11} \sim R_{13}$ 、 R_{15} 、及び R_{16} が重水素であるか；

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{15} 、及び R_{16} が重水素であり、 R_1 が CD_3 であり、且つ、 R_2 が CD_3 であるか；

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} 、及び R_{16} が重水素であり、 R_1 が CD_3 であり、且つ、 R_2 が CD_3 であるか；

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} 、及び R_{16} が重水素であり、且つ、 R_{21} が CD_3 であるか；

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} 、及び R_{16} が重水素であり、 R_1 が CD_3 であり、 R_2 が CD_3 であり、且つ、 R_{21} が CD_3 であるか；

$R_6 \sim R_9$ が重水素であり、 R_1 が CD_3 であり、且つ、 R_2 が CD_3 であるか；

$R_6 \sim R_9$ が重水素であり、 R_1 が CD_3 であり、 R_2 が CD_3 であり、且つ、 R_{21} が CD_3 であるか；

$R_6 \sim R_9$ 、 $R_{11} \sim R_{13}$ 、 R_{15} 、及び R_{16} が重水素であり、 R_1 が CD_3 であり、且つ、 R_2 が CD_3 であるか；

$R_6 \sim R_9$ 、 $R_{11} \sim R_{13}$ 、 R_{15} 、及び R_{16} が重水素であり、且つ、 R_{21} が CD_3 であるか；又は

$R_6 \sim R_9$ 、 $R_{11} \sim R_{13}$ 、 R_{15} 、及び R_{16} が重水素であり、 R_1 が CD_3 であり、 R_2 が CD_3 であり、且つ、 R_{21} が CD_3 である、

請求項 1 に記載の化合物。

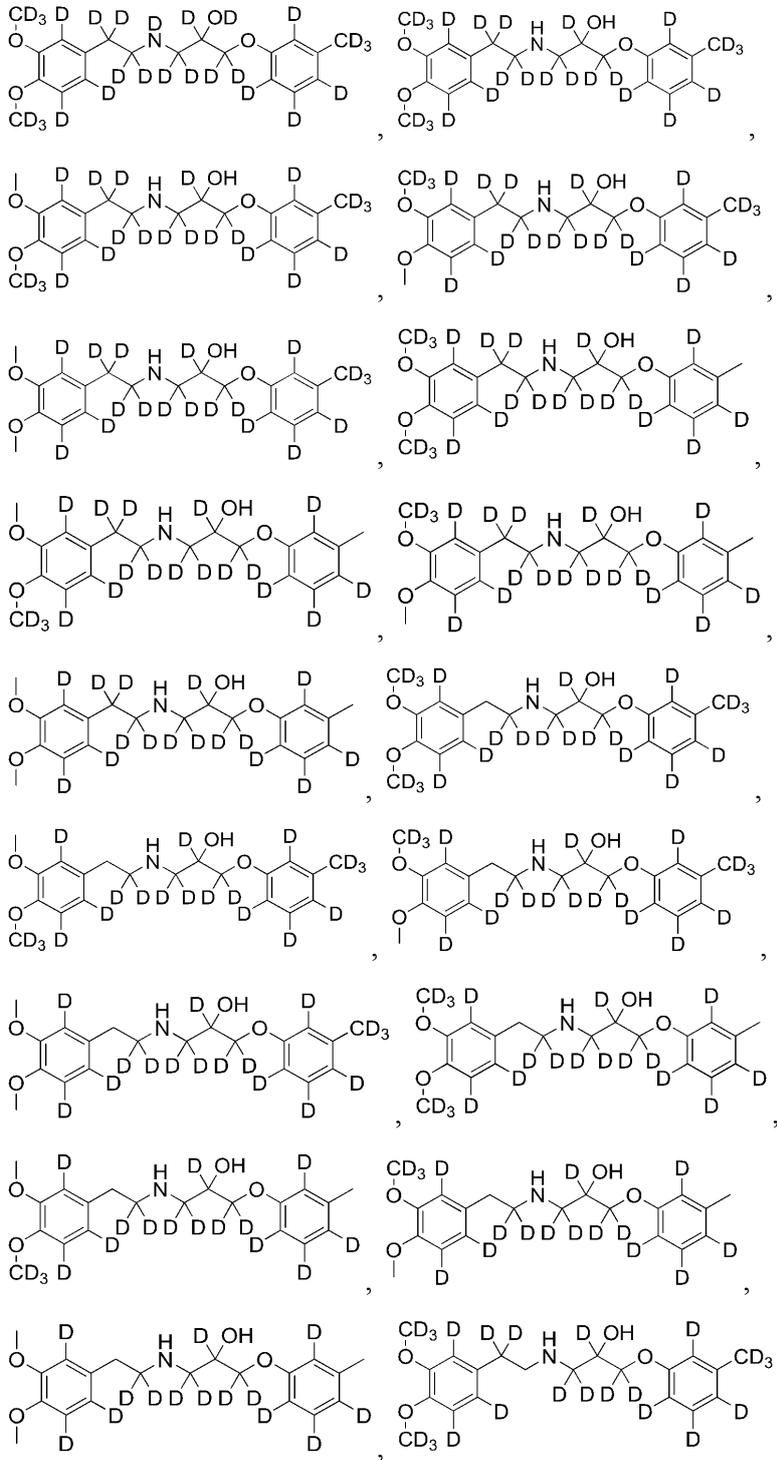
【請求項 3】

$R_1 \sim R_{21}$ の少なくとも1つが、それぞれ独立して、約1%、約10%、約50%、約90%、又は約98%以上の重水素濃縮度を有する、請求項1又は2に記載の化合物。

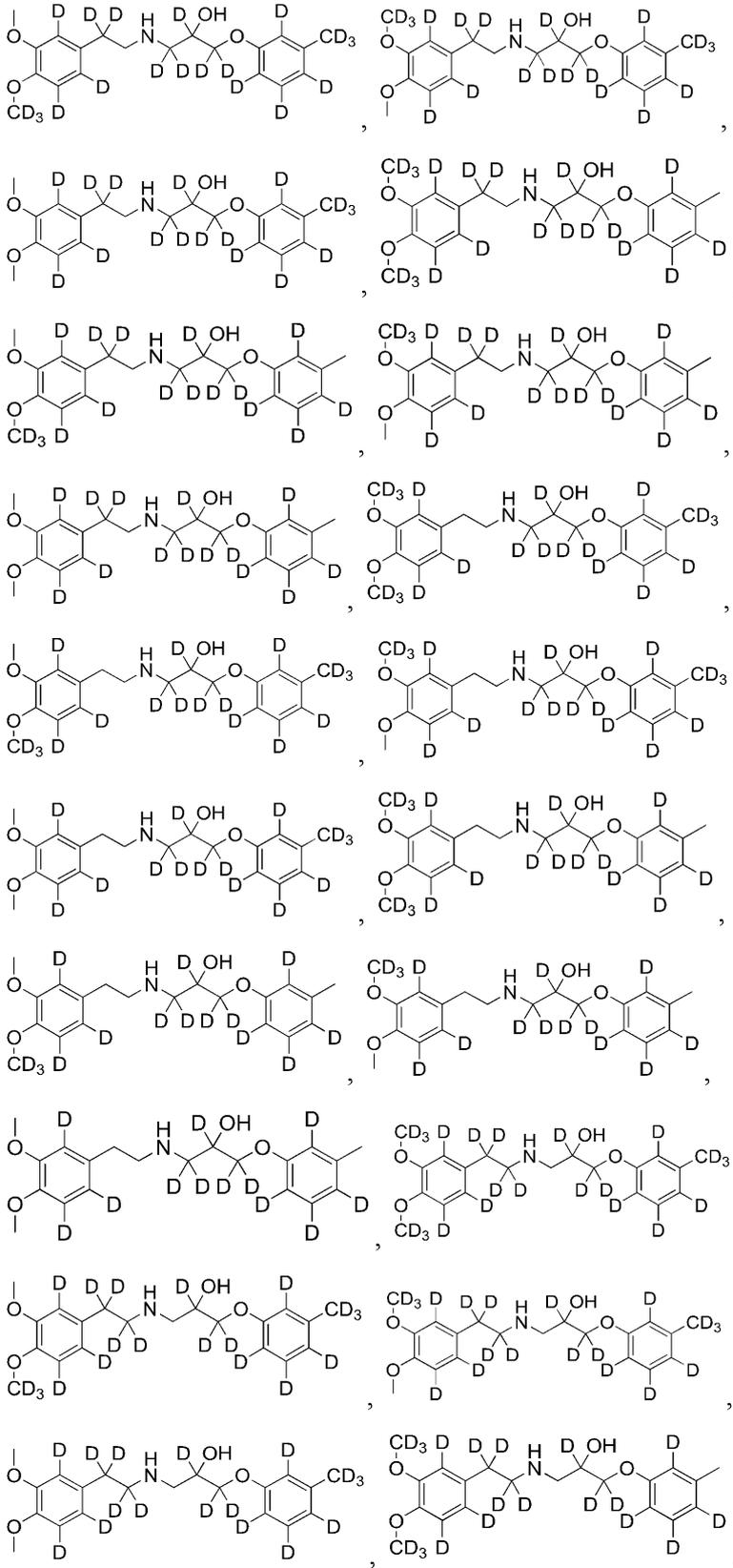
【請求項 4】

前記化合物が、以下からなる群より選択される構造式を有する、請求項1に記載の化合物。

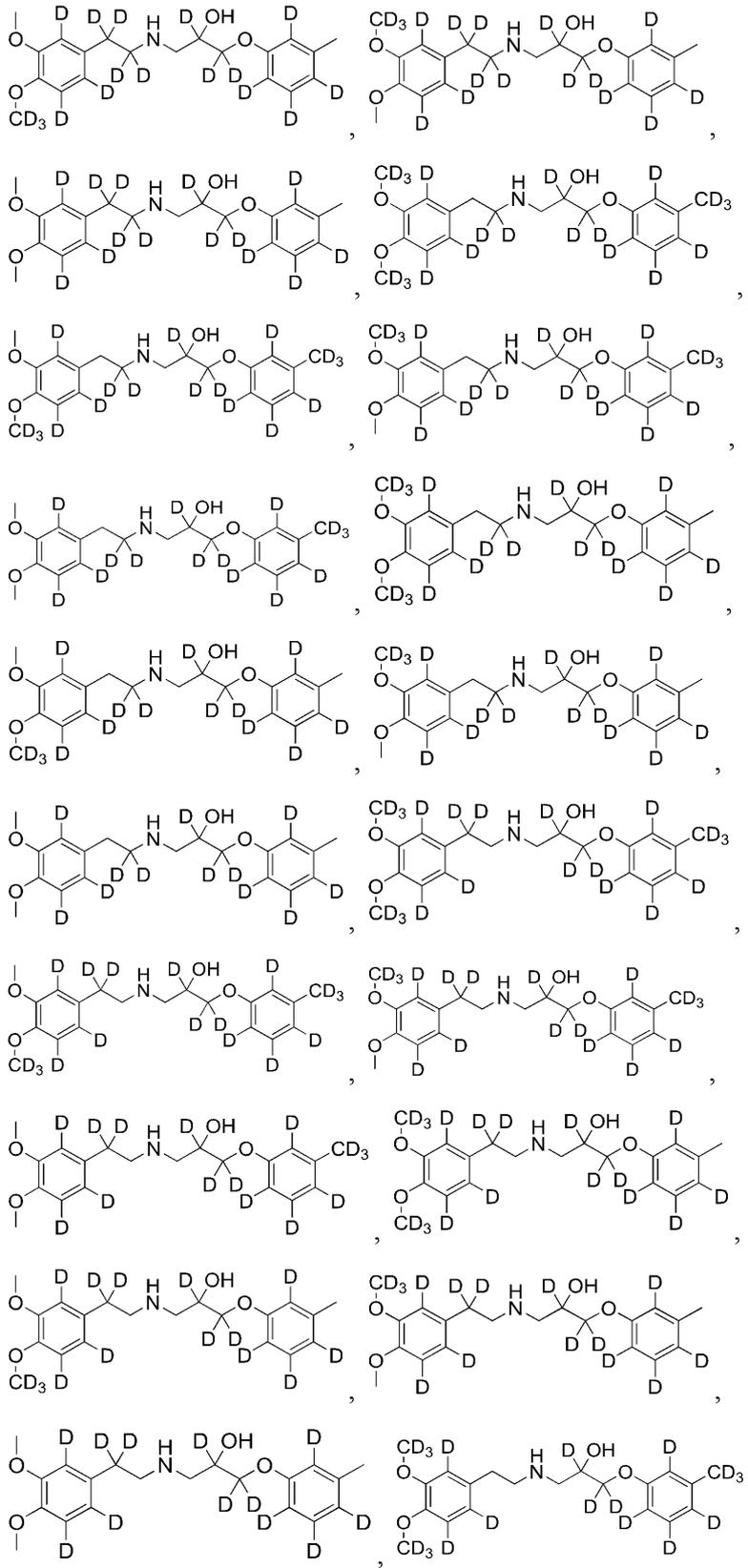
【化 2】



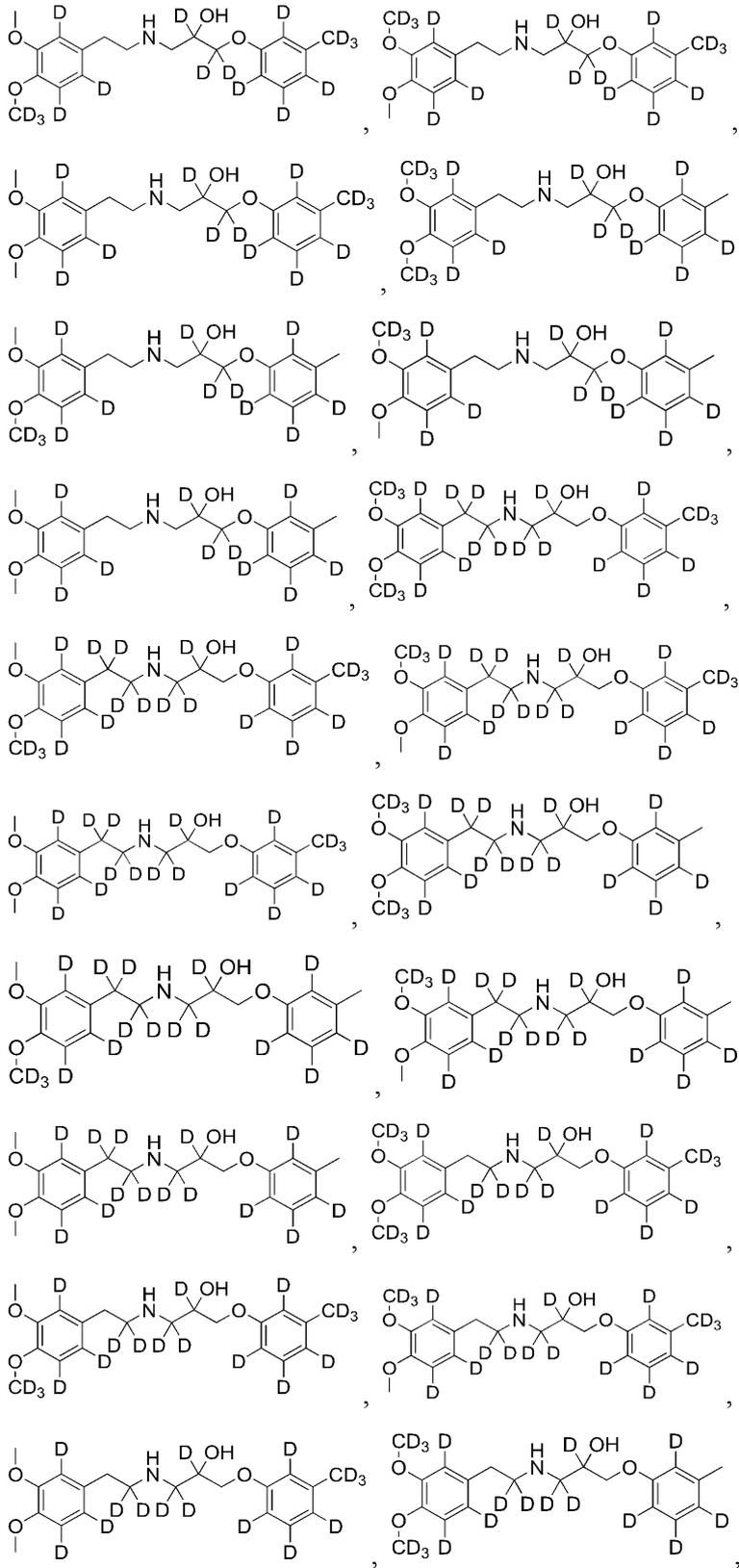
【化 3】



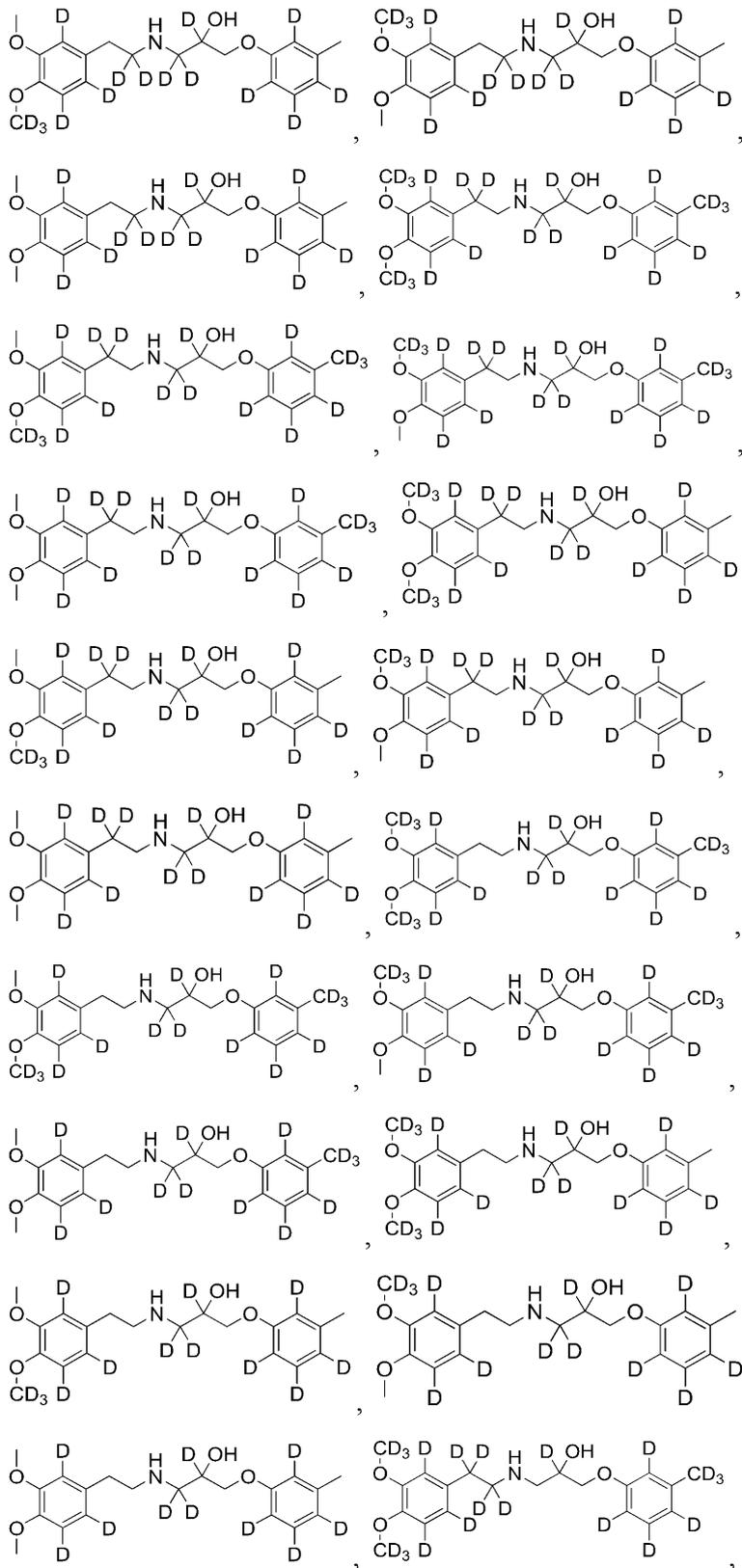
【化 4】



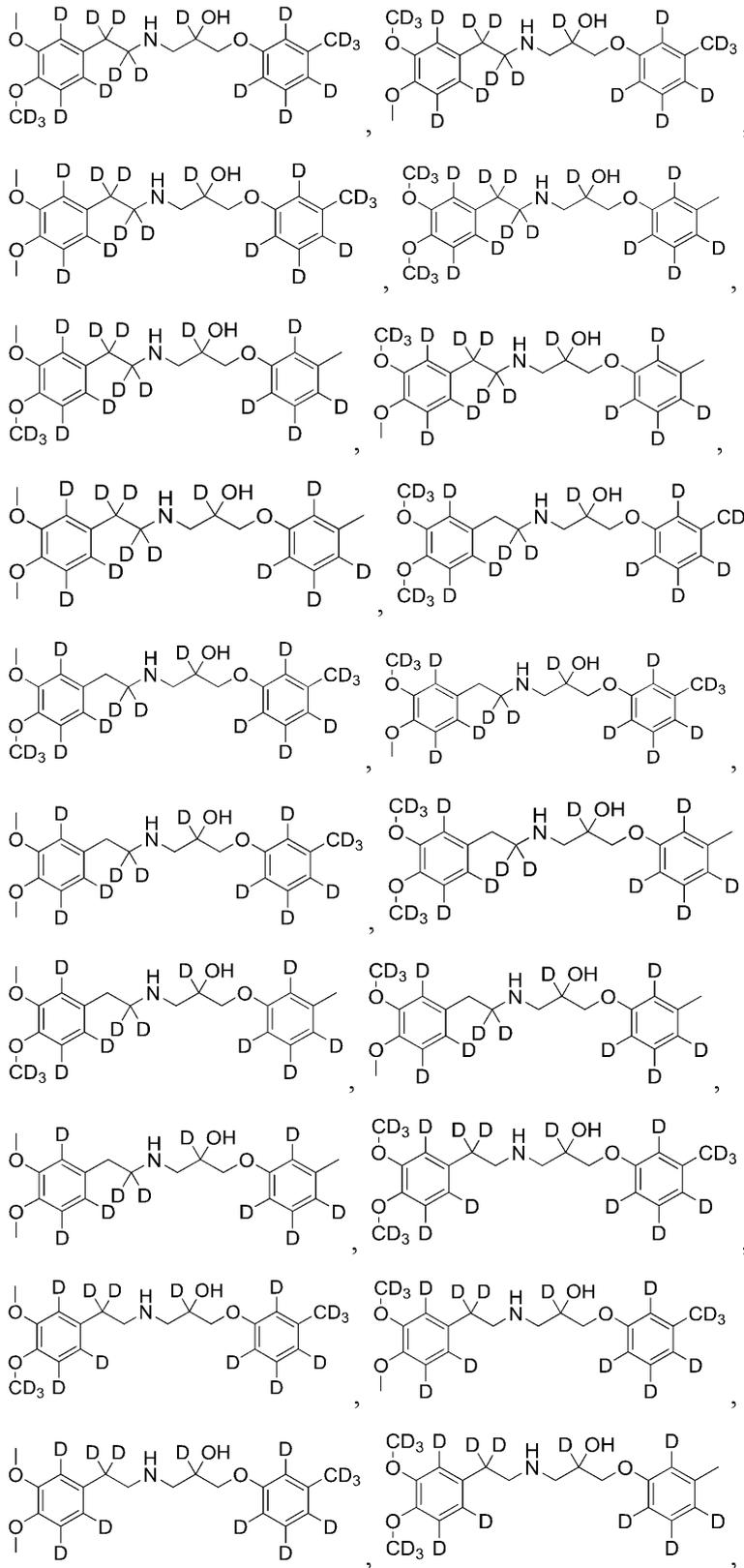
【化 5】



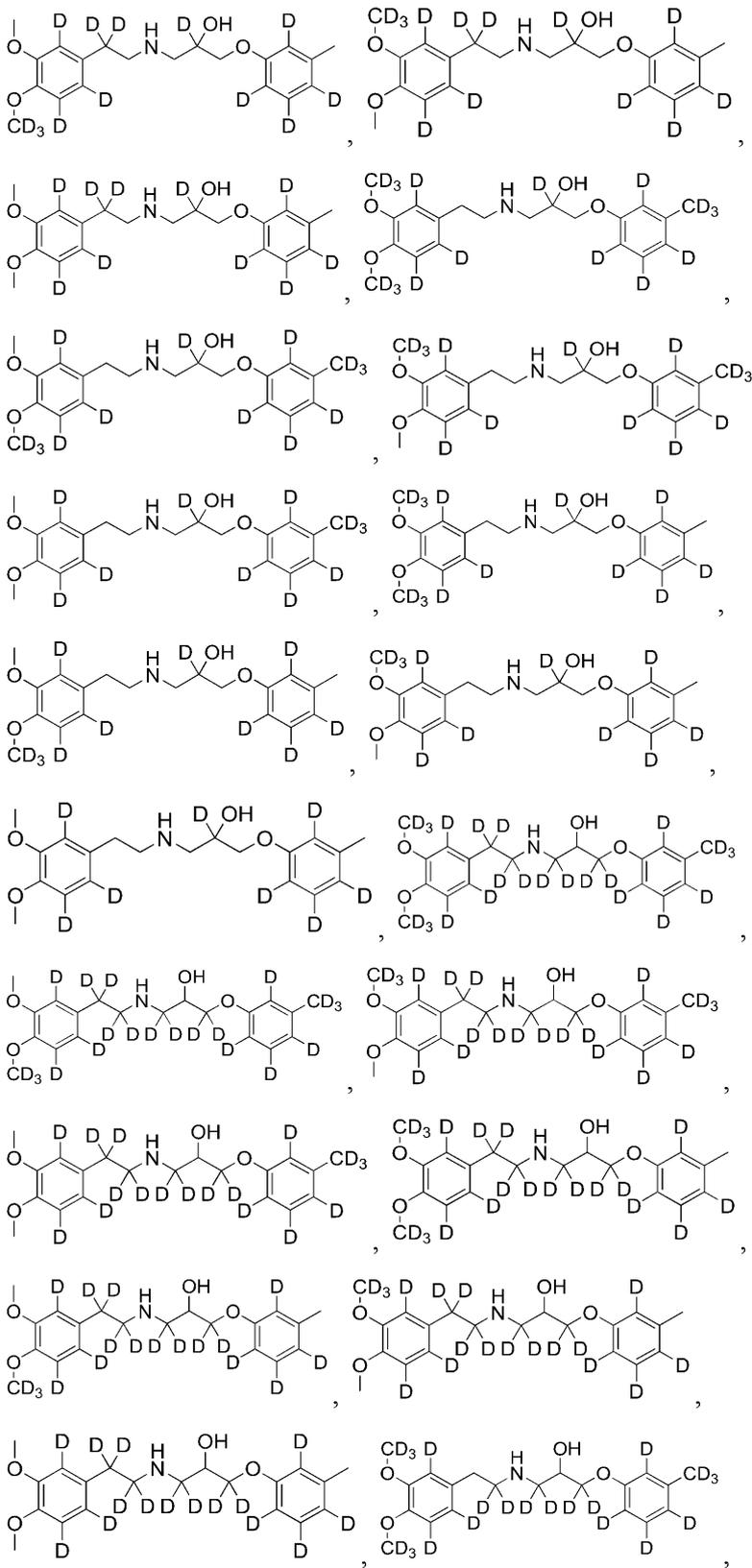
【化 6】



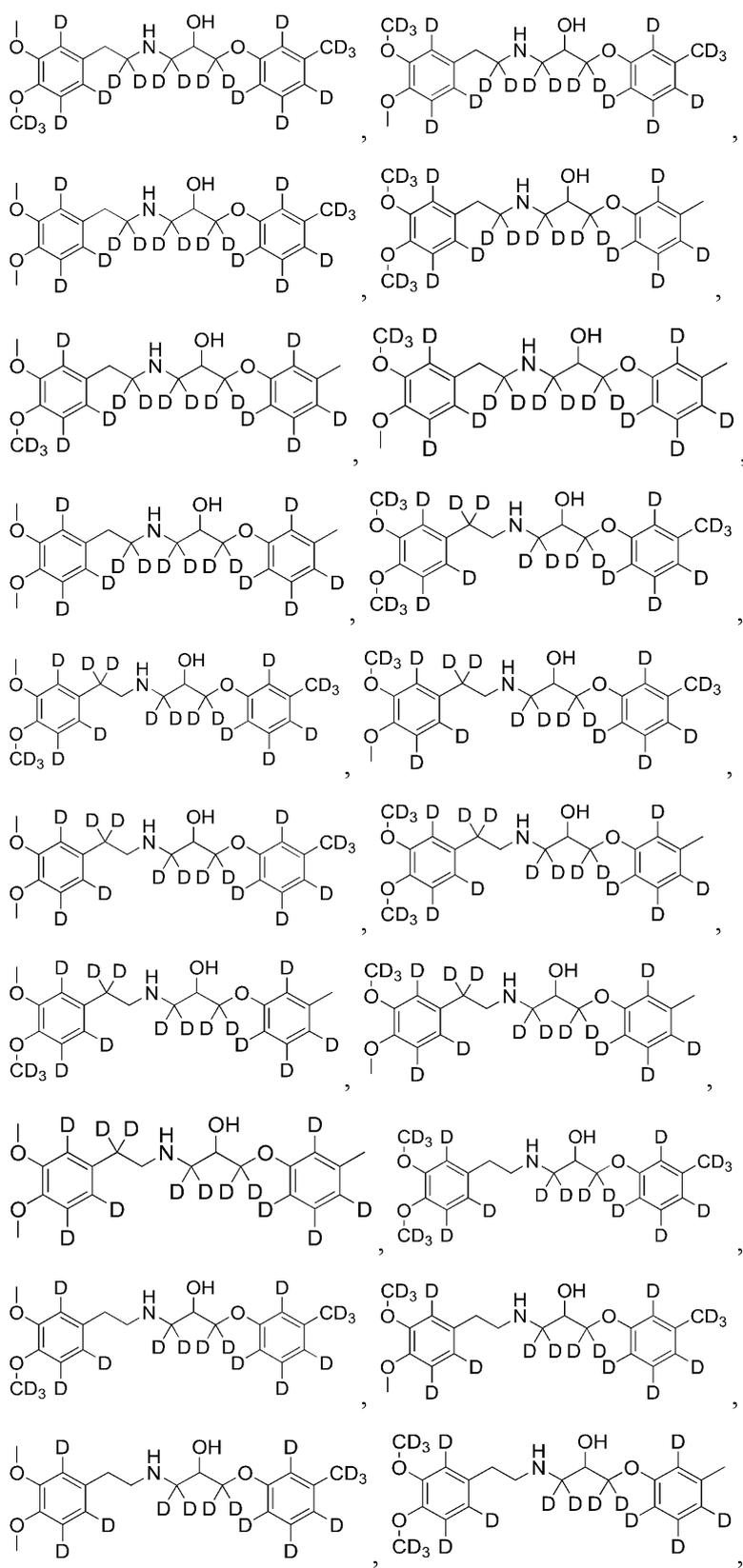
【化 7】



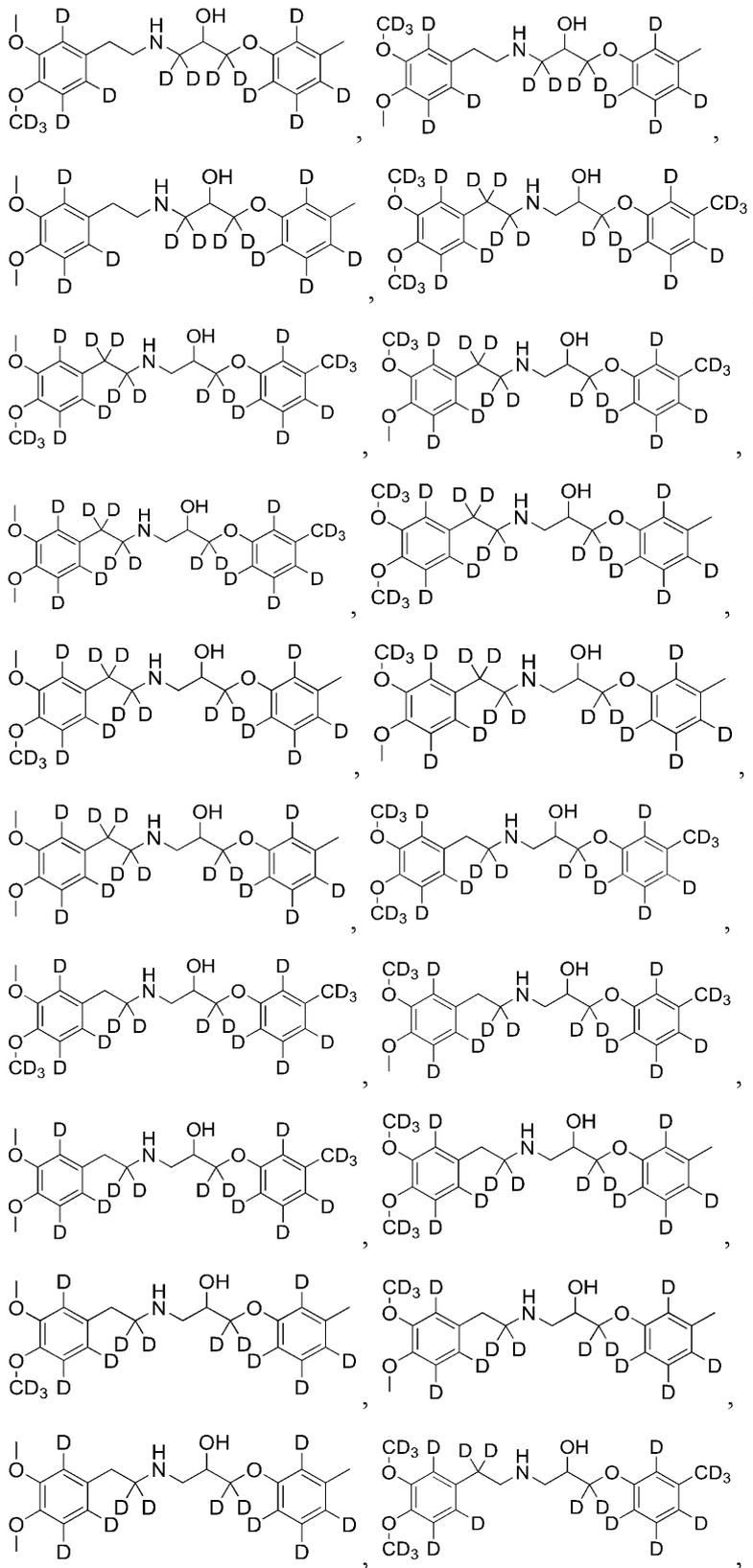
【化 8】



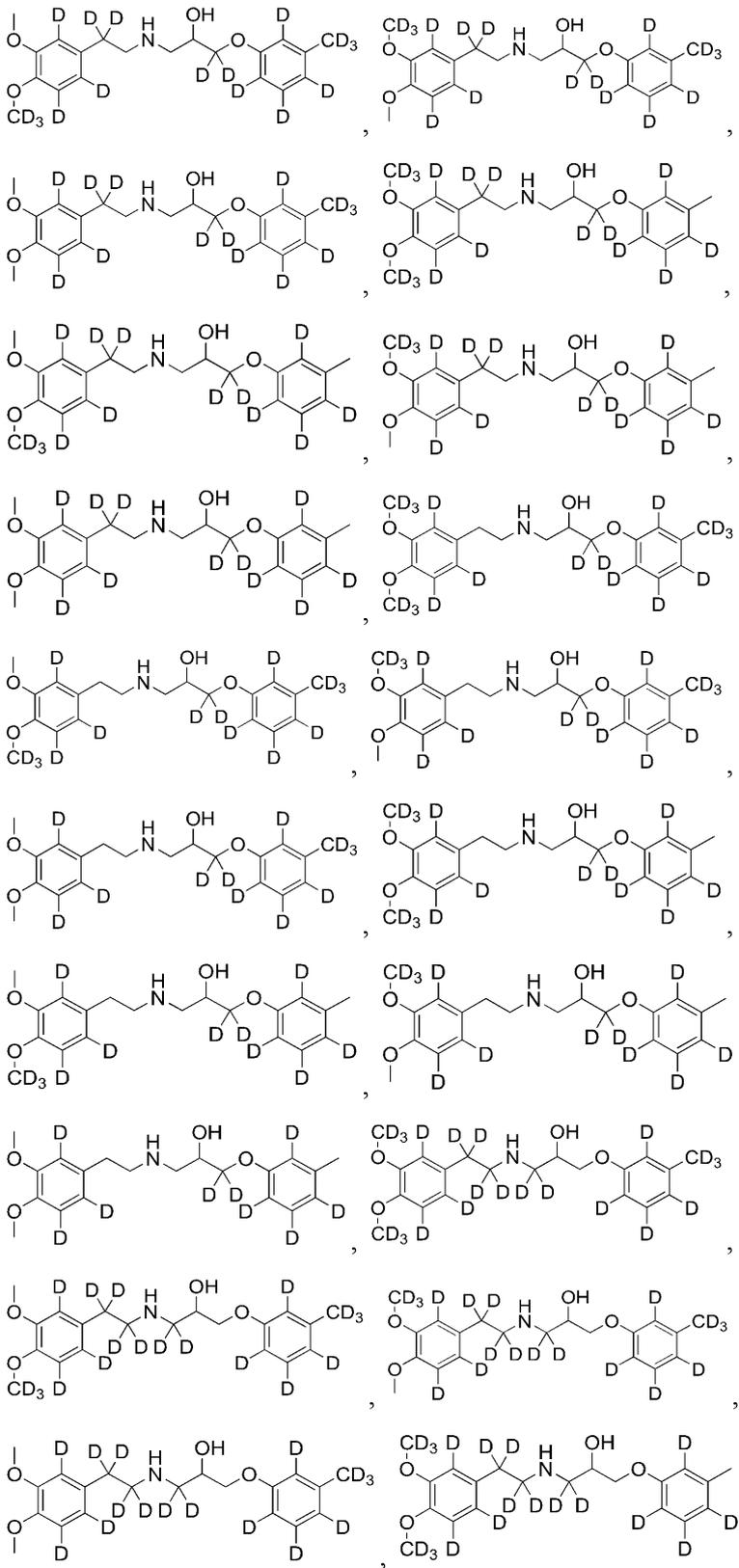
【化 9】



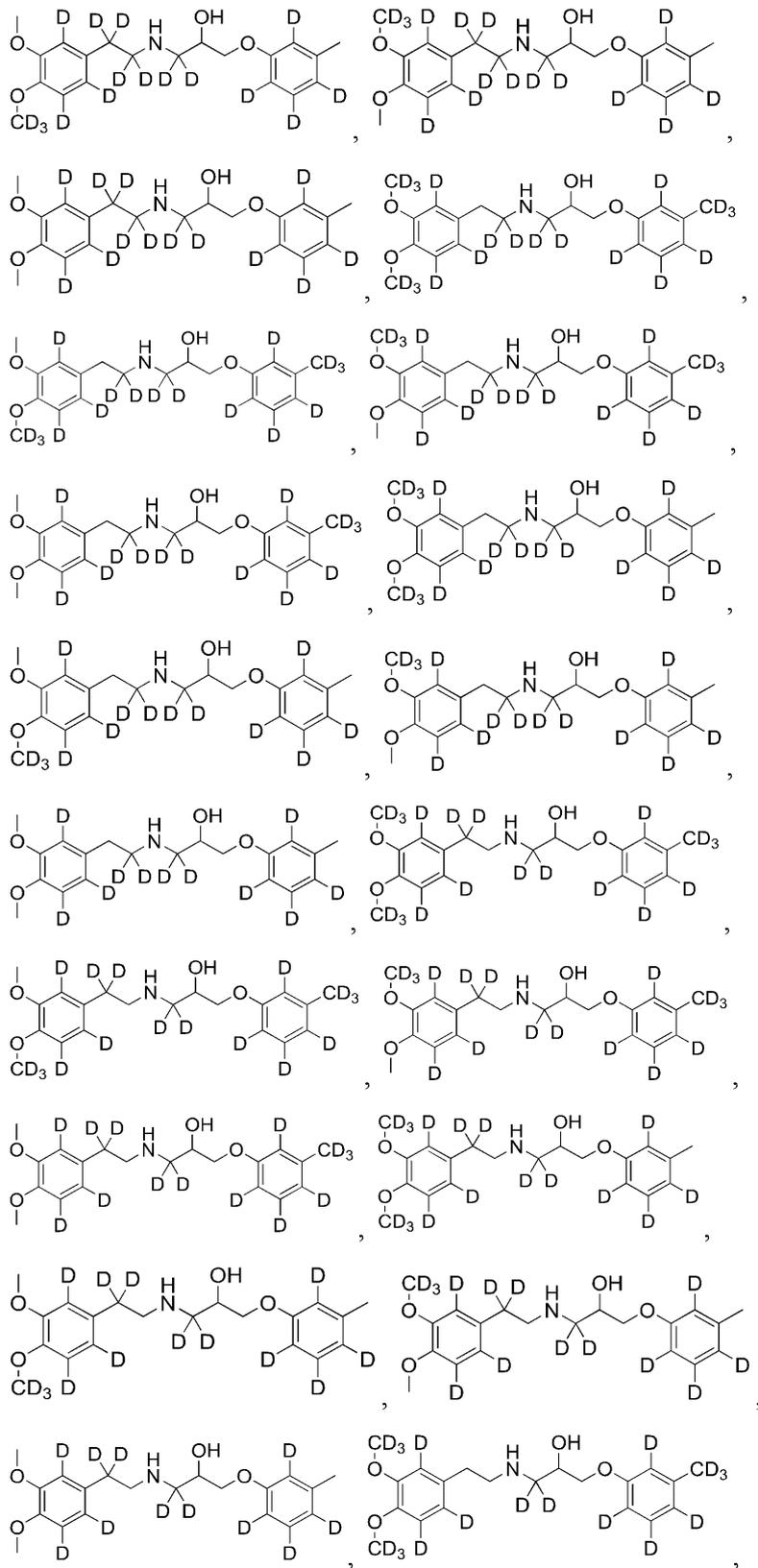
【化 1 0】



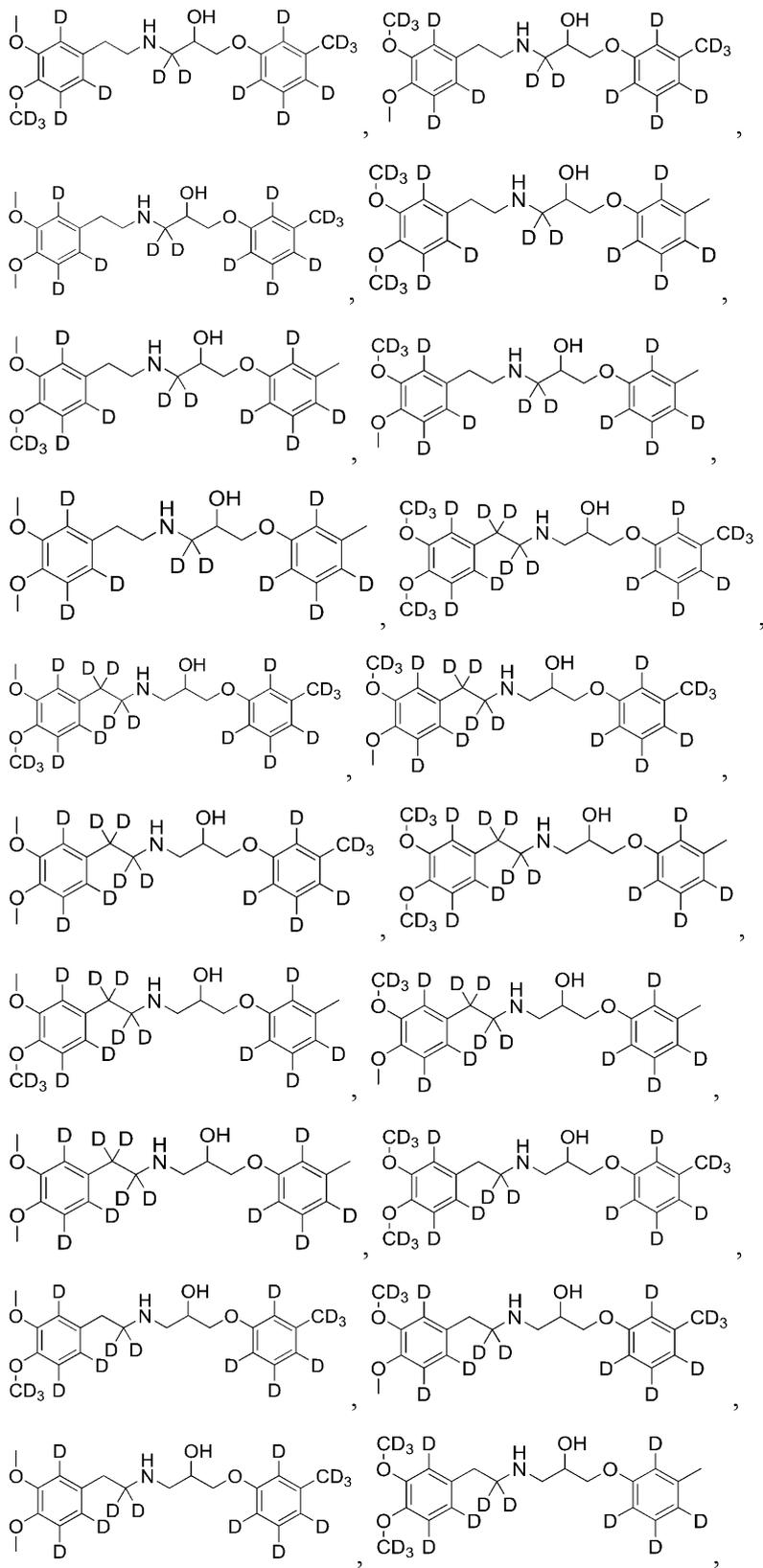
【化 1 1】



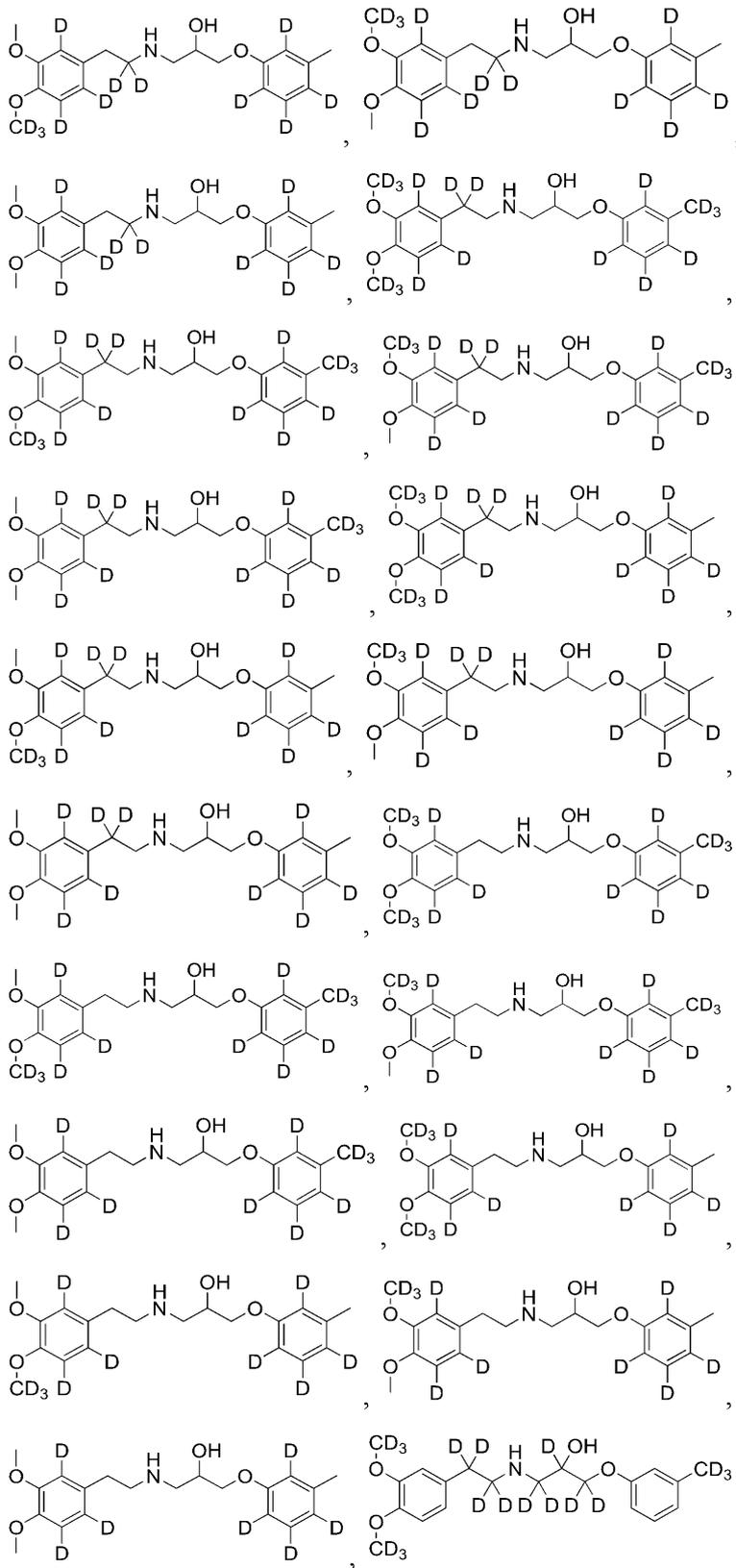
【化 1 2】



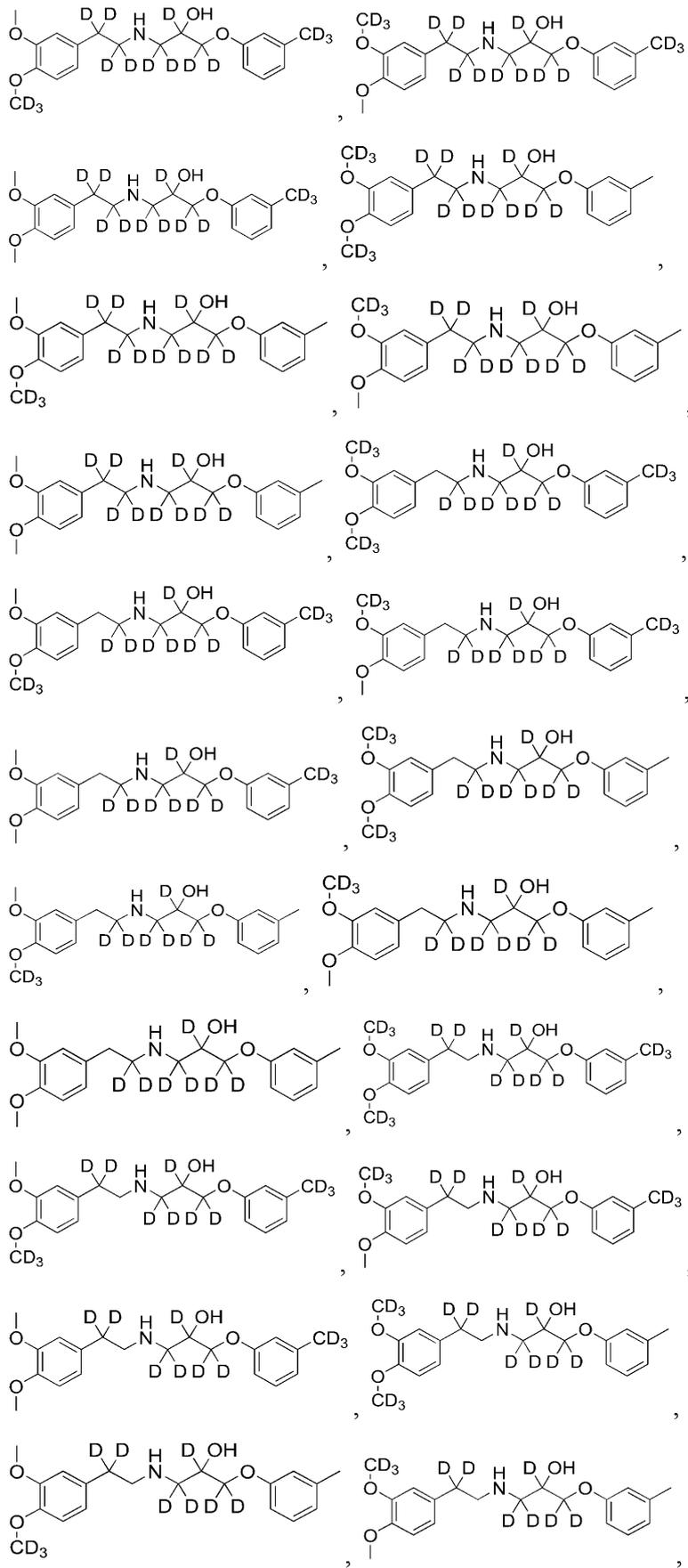
【化 1 3】



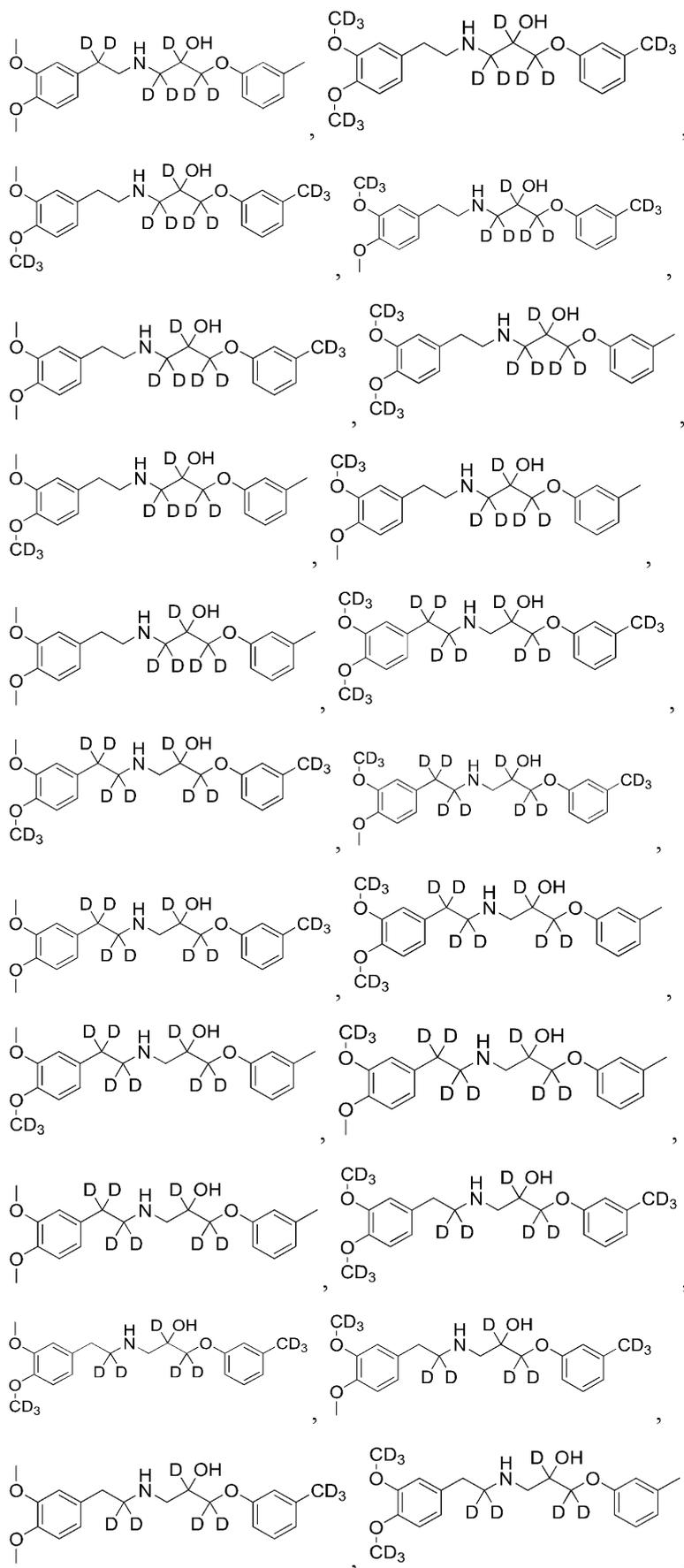
【化 1 4】



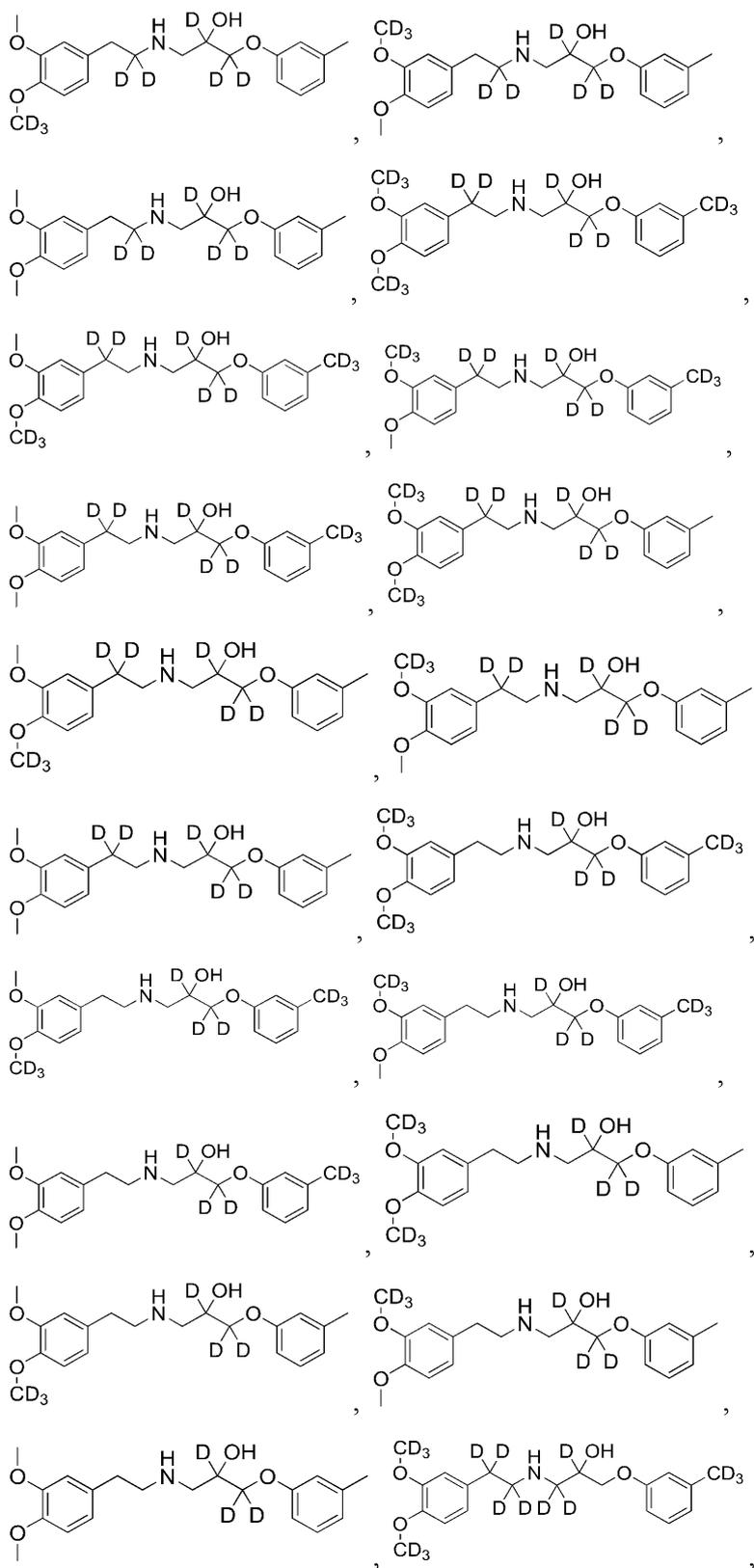
【化 1 5】



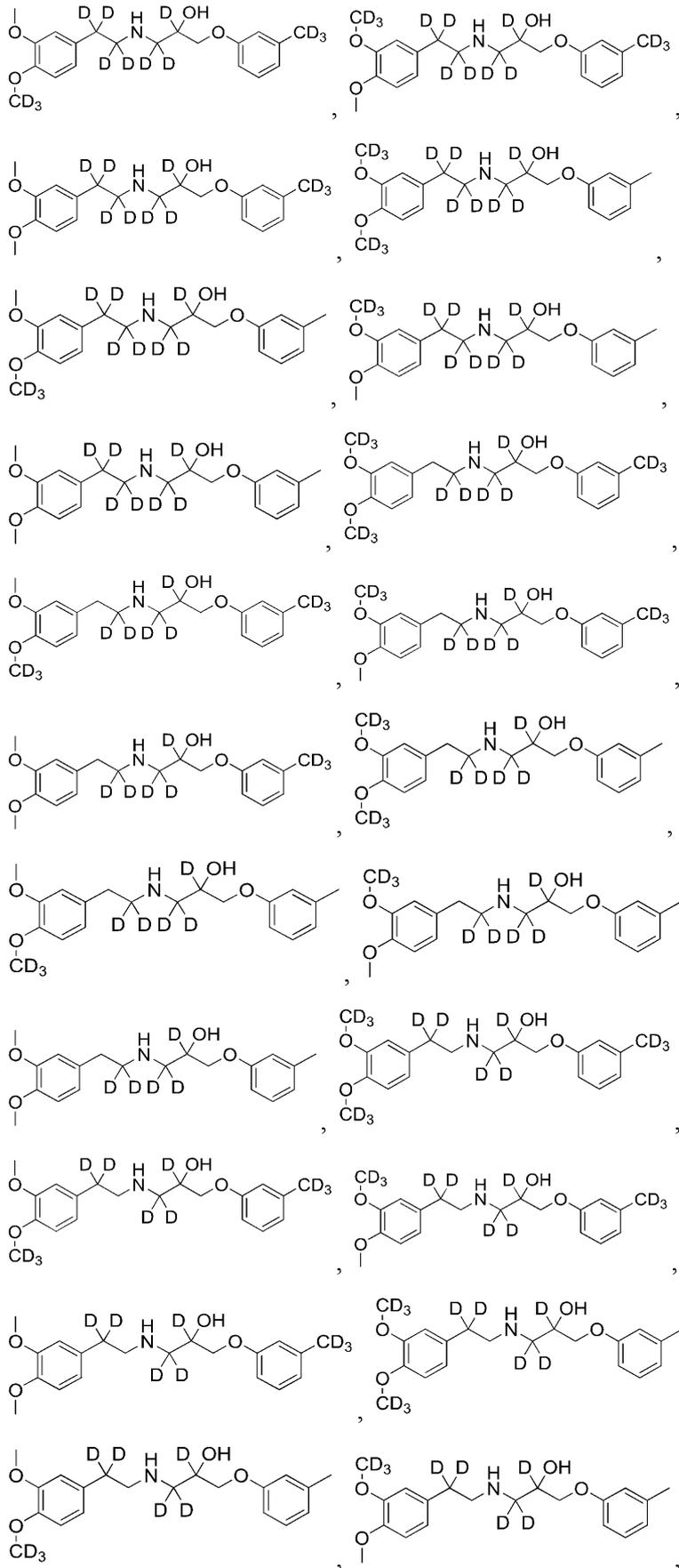
【化 1 6】



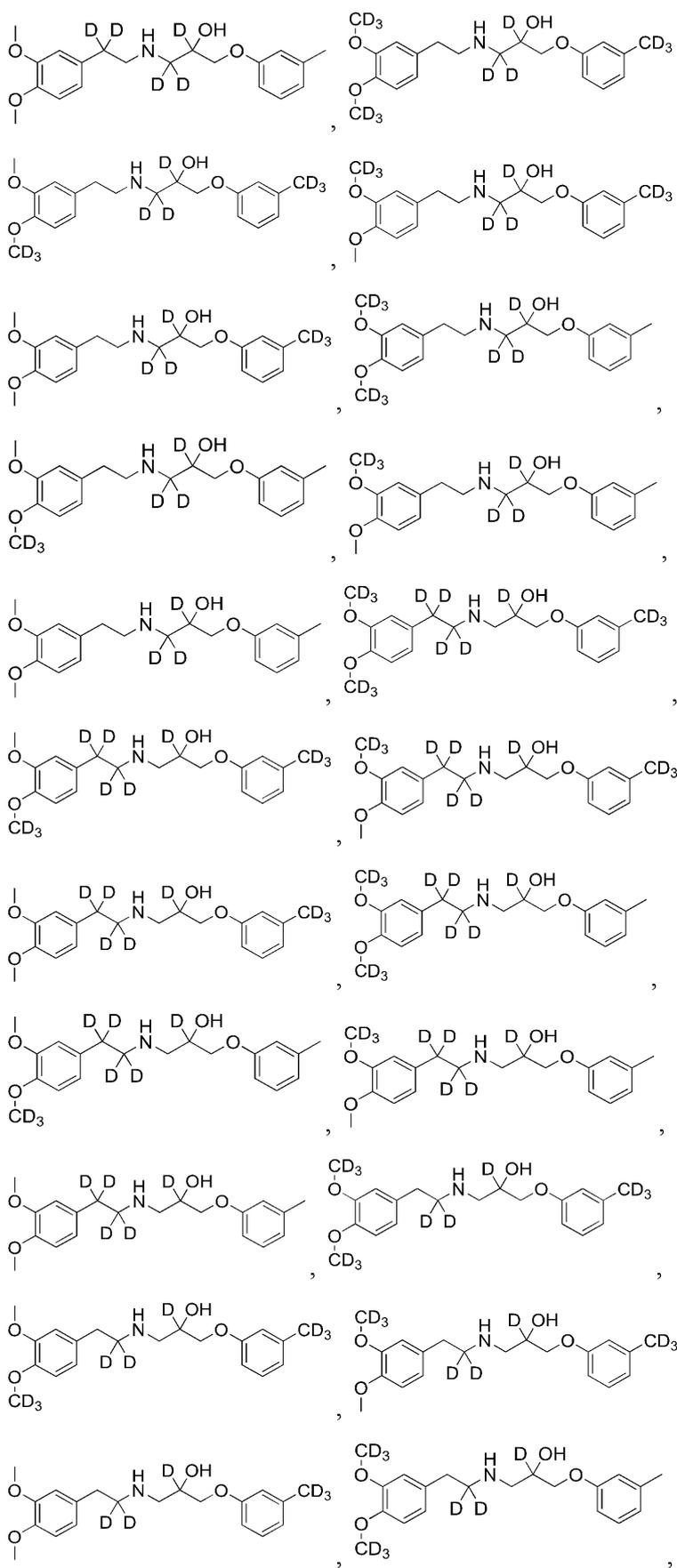
【化 17】



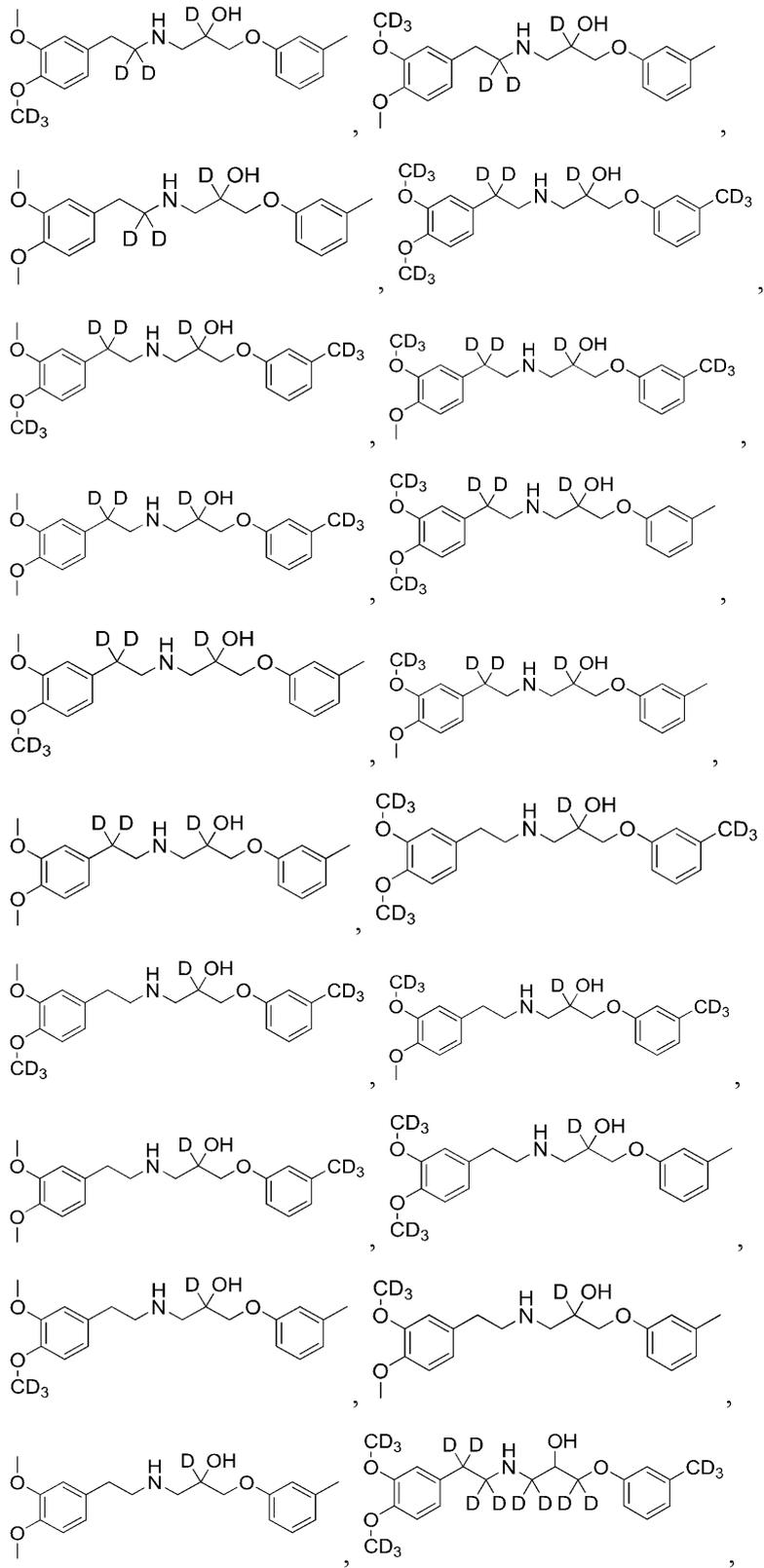
【化 1 8】



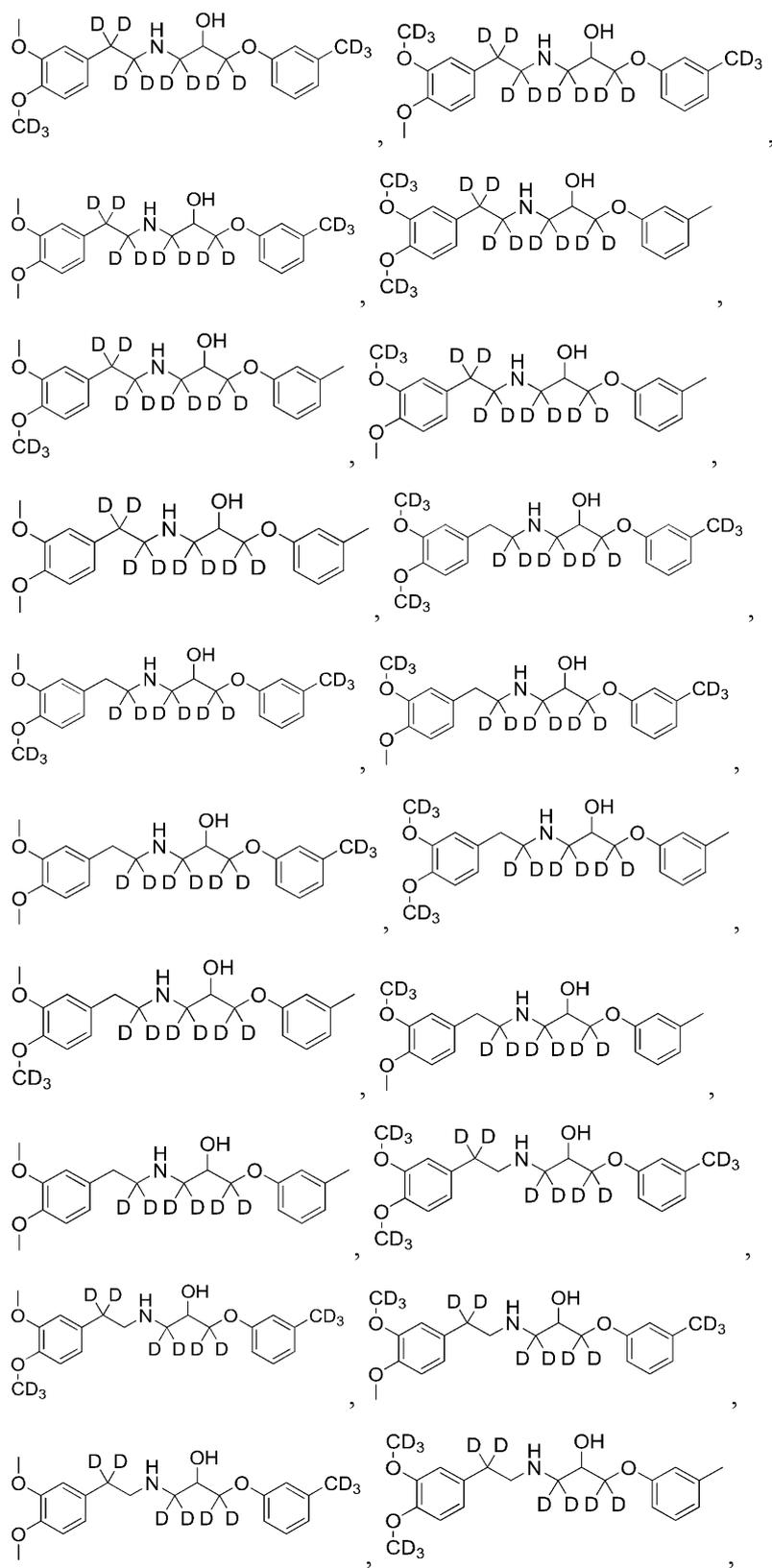
【化 1 9】



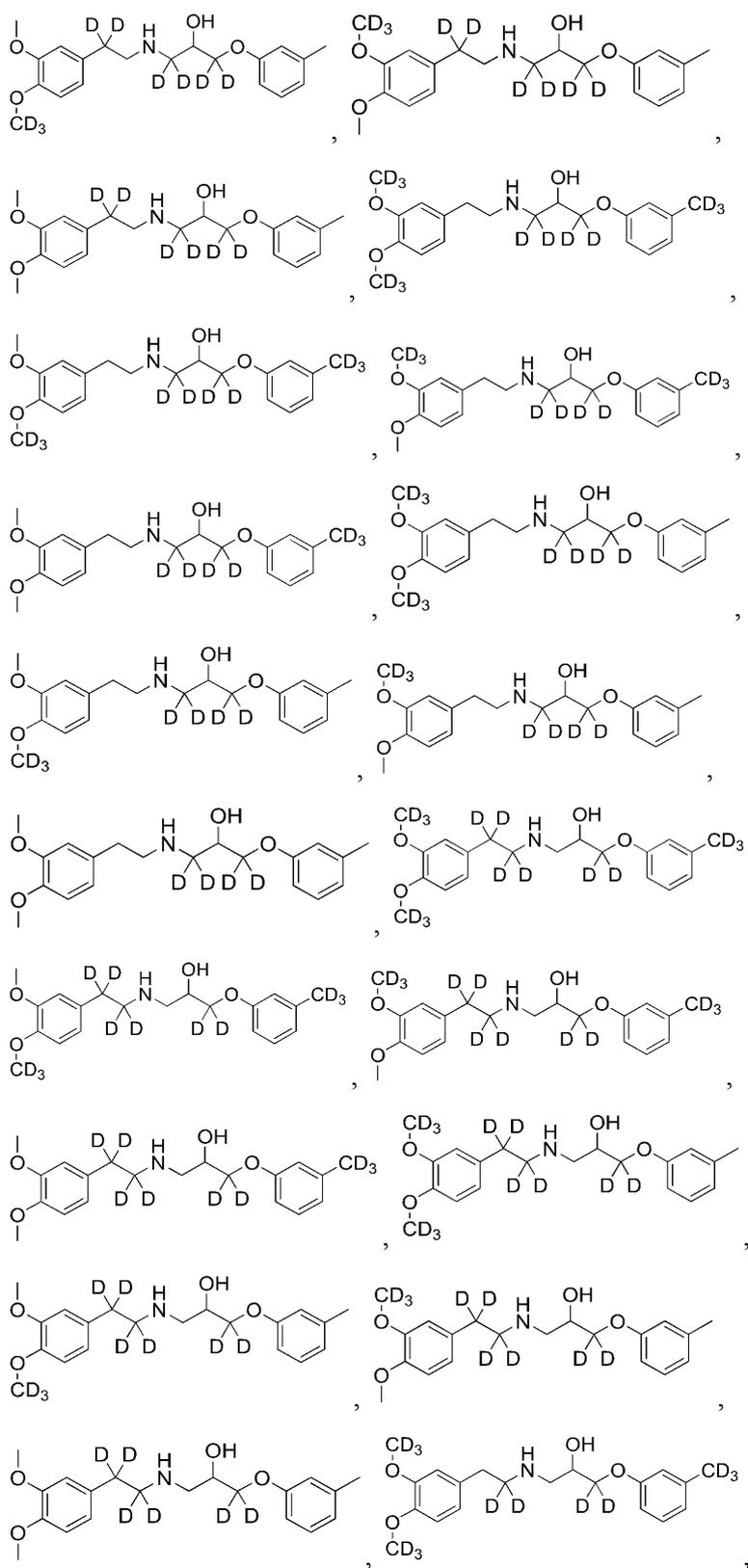
【化 2 0】



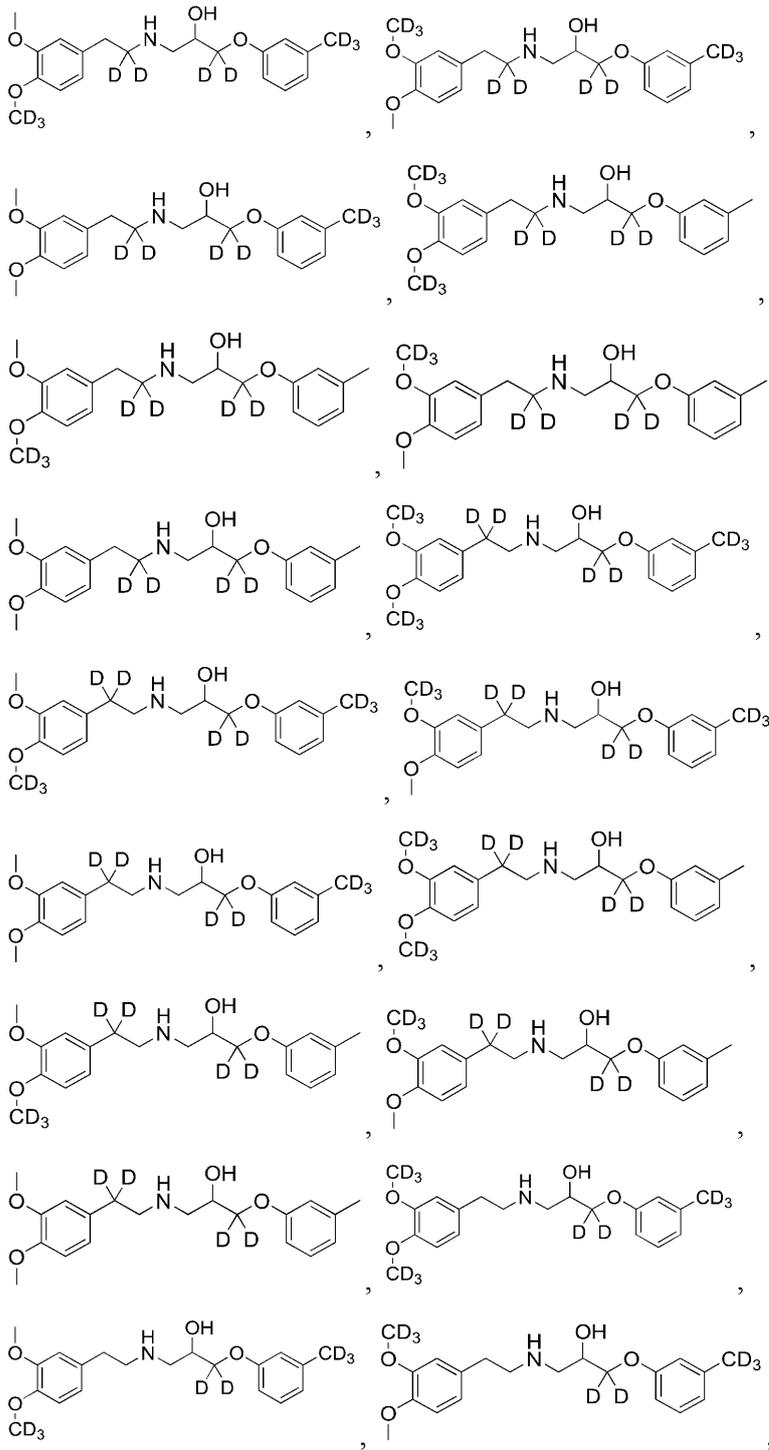
【化 2 1】



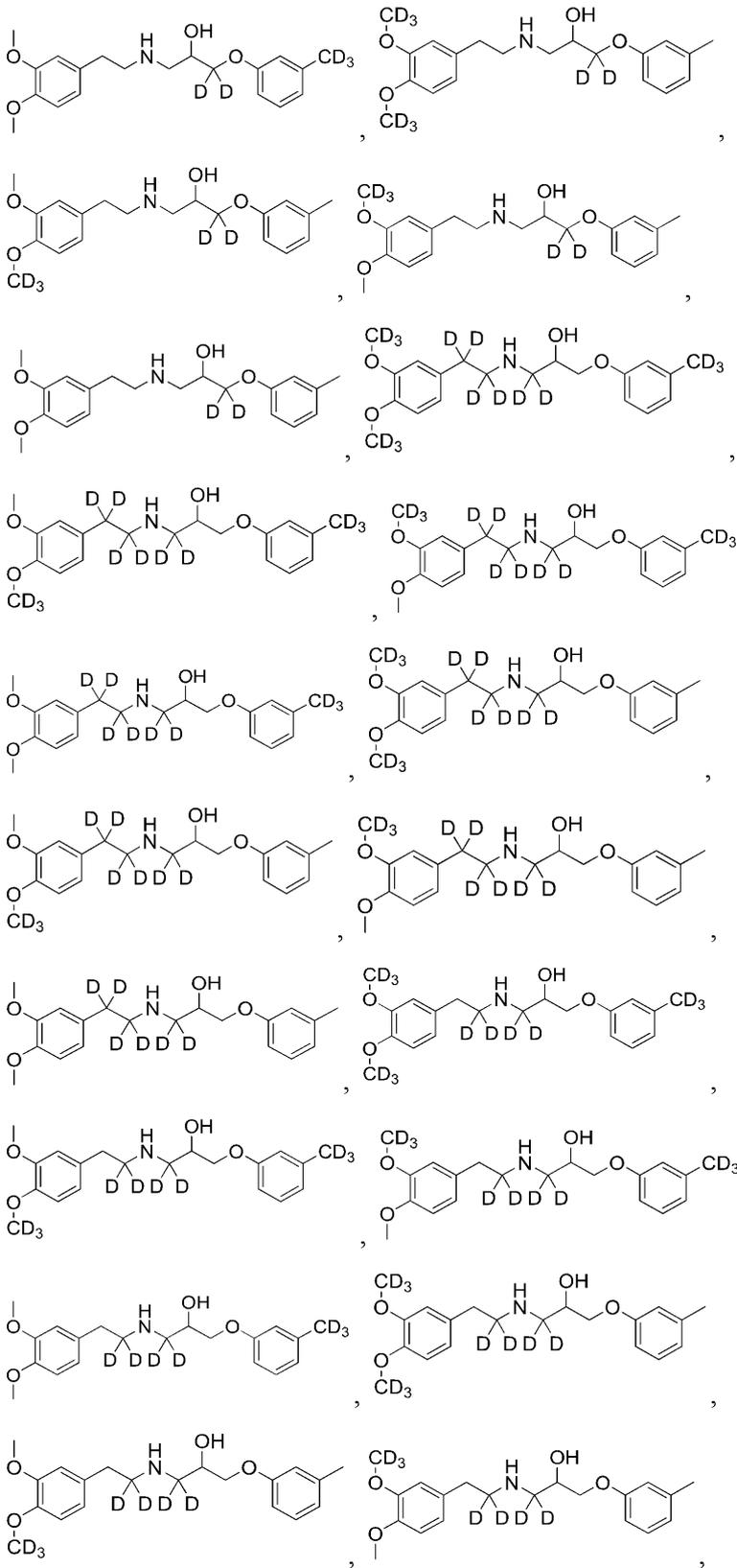
【化 2 2】



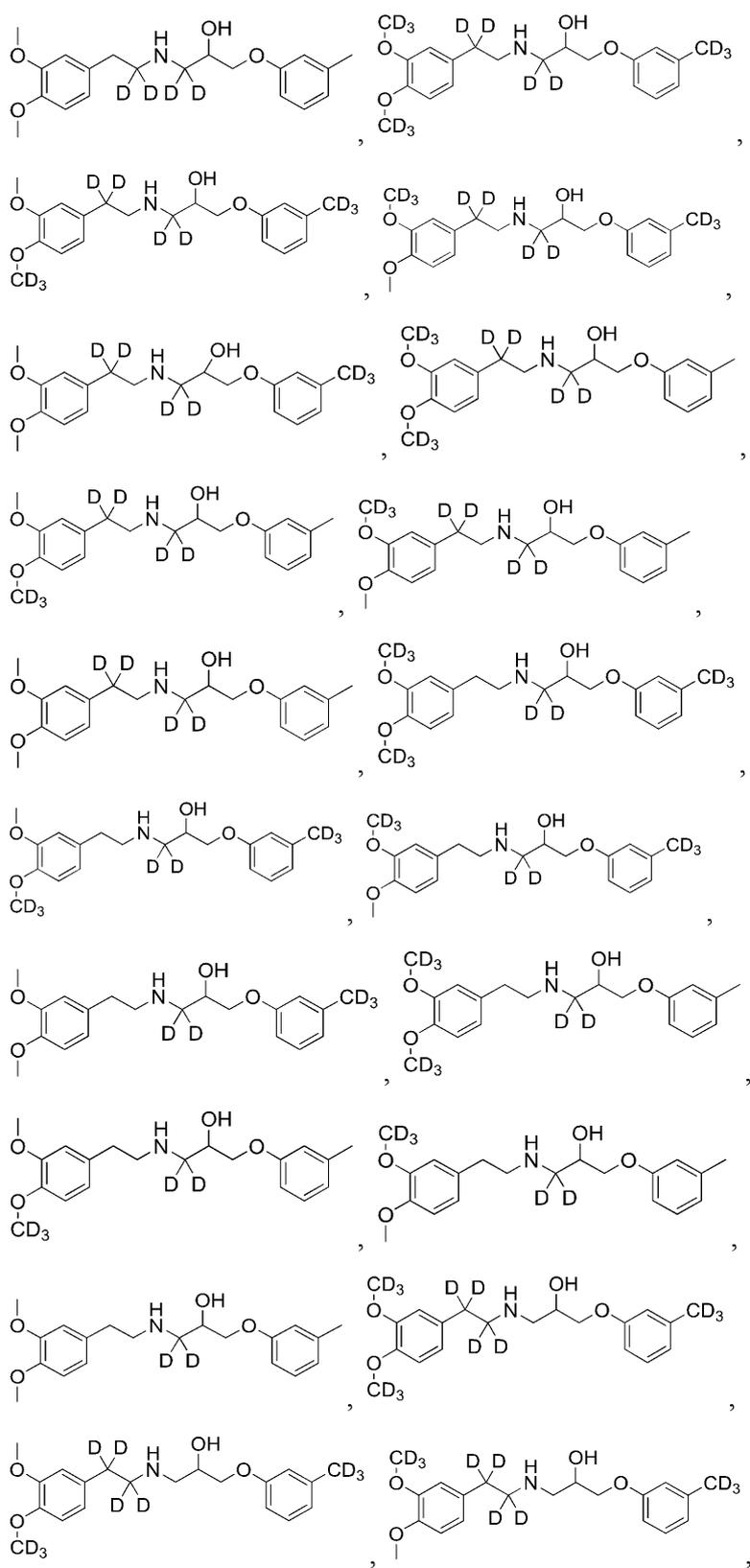
【化 2 3】



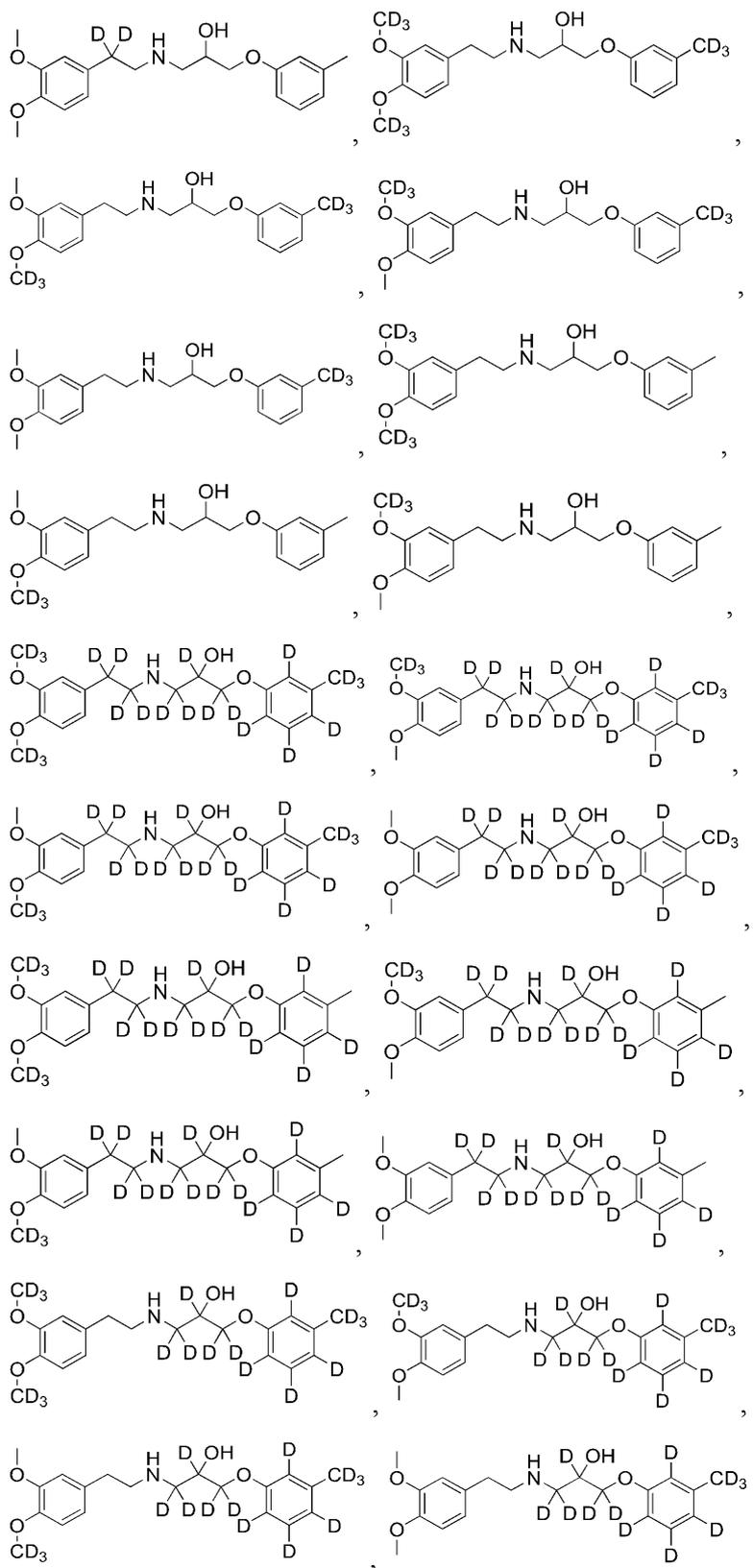
【化 2 4】



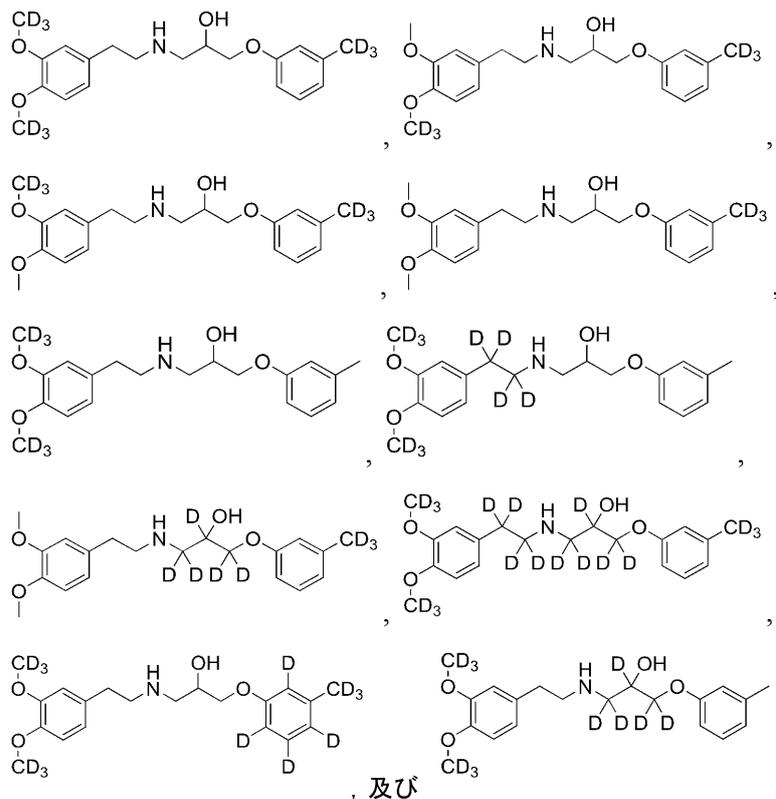
【化 2 5】



【化 2 7】



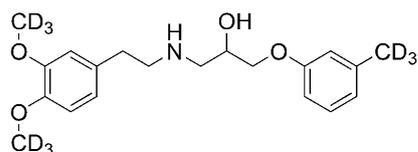
【化 2 9】



【請求項 5】

前記化合物が以下の構造式を有する、請求項 4 に記載の化合物。

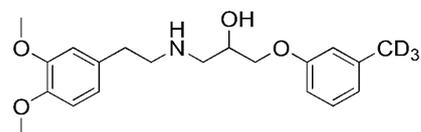
【化 3 0】



【請求項 6】

前記化合物が以下の構造式を有する、請求項 4 に記載の化合物。

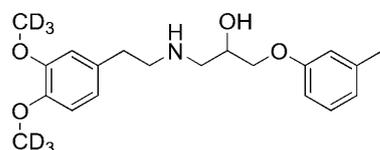
【化 3 1】



【請求項 7】

前記化合物が以下の構造式を有する、請求項 4 に記載の化合物。

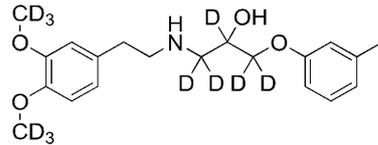
【化 3 2】



【請求項 8】

前記化合物が以下の構造式を有する、請求項 4 に記載の化合物。

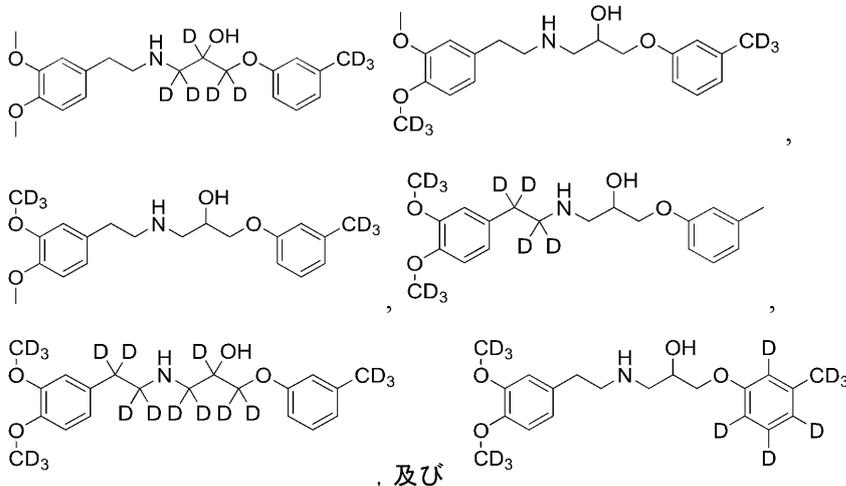
【化 3 3】



【請求項 9】

前記化合物が、以下からなる群より選択される構造式を有する、請求項 4 に記載の化合物。

【化 3 4】



【請求項 10】

D で表される各位置が、約 1 %、約 10 %、約 50 %、約 90 %；又は約 98 % 以上の重水素濃縮度を有する、請求項 4 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物と、薬学的に許容されるキャリアとを含む、医薬組成物。

【請求項 12】

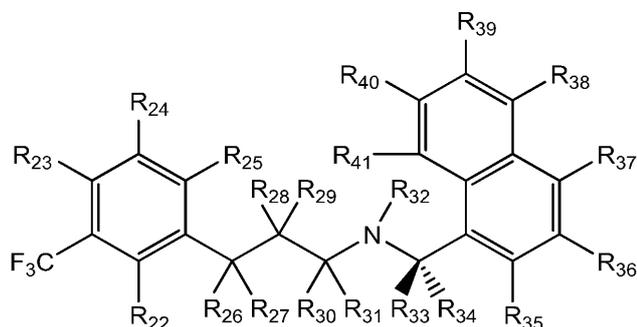
疾患を、好ましくは V M A T 2 - 介在性疾患を予防又は治療するために使用される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 13】

慢性の運動過剰症、トゥレット症候群、パーキンソン病、ハンチントン病、ハンチントン舞蹈病、シデナム舞蹈病、遅発性ジスキネジア/ジストニア、パーキンソン病レボドパ誘発性ジスキネジア、レボドパ誘発性ジスキネジア、運動失調、大脳皮質基底核変性症、ジスキネジア(発作性の)、ジストニア(全身性の、分節性の、限局性の)(眼瞼痙攣、痙攣性斜頸[頸部ジストニア]、書痙[四肢ジストニア]、喉頭ジストニア[痙攣性発生障害]、及び顎口腔ジストニアを含む)、本態性振戦、遺伝性痙攣性対麻痺、多系統委縮症(シャイ・ドレーガー症候群)、ミオクローヌス、進行性核上麻痺、下肢静止不能症候群、レット症候群、脳卒中による痙攣、脳性麻痺、多発性硬化症、脊髄又は脳の損傷、チック症状、ウィルソン病、反抗的行動障害、ハンチントン病様疾患(HDL 1、HDL 2 及び HDL 3)、良性遺伝性舞蹈病、神経有棘赤血球症、脳鉄蓄積を伴う神経変性(NBIA)、アテトーシス、フリードライヒ運動失調症、脊髄小脳失調症、多系統委縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ委縮症、眼球運動失効を伴う運動失調(タイプ 1 及び 2)、毛細血管拡張性運動失調症、限局性ジストニア、特発性ジストニア、例えば、オッペンハイム・ジストニア及び斜頸、ジストニア・プラス症候群、二次性ジストニア、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、又はダウン症候群からなる群より選択される疾患を予防又は治療するために使用される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 1 4】

さらなる治療薬を含むか、又はさらなる治療薬の投与と組み合わせて投与される請求項 1 2 に記載の医薬組成物であって、
 好ましくは、前記さらなる治療薬が、
 構造式 II の化合物又はその塩、
 【化 3 5】



(II)

式中、

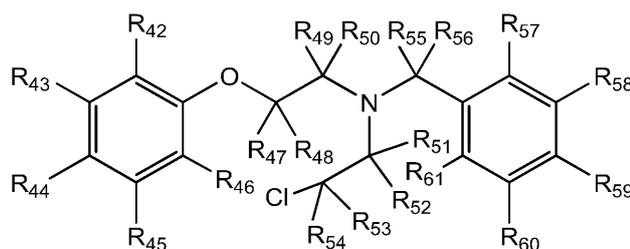
$R_{22} \sim R_{32}$ 及び $R_{34} \sim R_{41}$ は、それぞれ独立して、水素及び重水素からなる群より選択され；

R_{33} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CD_2H$ 、及び $-CD_3$ からなる群より選択され；及び $R_{22} \sim R_{41}$ の少なくとも 1 つは、重水素であるか、又は重水素を含む；

又は、

構造式 III の化合物又はその塩、

【化 3 6】



(III)

式中、

$R_{42} \sim R_{49}$ 及び $R_{51} \sim R_{61}$ は、それぞれ独立して、水素及び重水素からなる群より選択され；

R_{50} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CD_2H$ 、及び $-CD_3$ からなる群より選択され；及び $R_{42} \sim R_{61}$ の少なくとも 1 つは、重水素であるか、又は重水素を含む；

又は、

テトラベナジン、ジヒドロテトラベナジン、テトラベナジンの重水素化類似体、及びジヒドロテトラベナジンの重水素化類似体からなる群より選択される化合物である、
 請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記使用がさらに、以下からなる群より選択される少なくとも 1 つの効果、好ましくは少なくとも 2 つの効果をもたらす、請求項 1 2 に記載の医薬組成物：

a. 同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、前記化合物又はその代謝物の血漿中濃度の個体間変動が減少する；

b. 同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、その投与量単位あたりの前記化合物の平均血漿中濃度が増加する；

c. 同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、その投与量単位あたりの前記化合物の少なくとも1種の代謝物の平均血漿中濃度が減少する；

d. 同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、その投与量単位あたりの前記化合物の少なくとも1種の代謝物の平均血漿中濃度が増加する；及び

e. 同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、その投与量単位あたりの、被検者における治療の際の臨床効果が向上する。

【請求項16】

(a) 前記使用が、同位体的に濃縮されていない対応化合物と比べて、被検者において、少なくとも1種の多形的に発現されるシトクロムP₄₅₀アイソフォームによる、その投与量単位あたりの前記化合物の代謝の減少をもたらす；ここで、好ましくは、前記シトクロムP₄₅₀アイソフォームは、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、及びCYP2D6からなる群より選択される、又は

(b) 前記化合物が、同位体的に濃縮されていない化合物と比べて、その投与量単位あたり、被検者において、少なくとも1種のシトクロムP₄₅₀又はモノアミン酸化酵素アイソフォームの低減された阻害を特徴とする、ここで、好ましくは、前記シトクロムP₄₅₀又はモノアミン酸化酵素アイソフォームは、CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A5P1、CYP3A5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46、CYP51、MAO_A、及びMAO_Bからなる群より選択される、又は

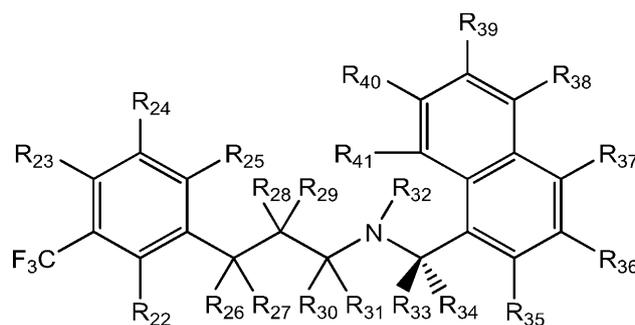
(c) 前記使用が、同位体的に濃縮されていない対応化合物と比べて、診断上の肝胆機能評価項目における有害な変化を減少させる；ここで、好ましくは、前記診断上の肝胆機能評価項目は、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(SGPT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST又はSGOT)、ALT/AST比、血清アルドラーゼ、アルカリホスファターゼ(ALP)、アンモニアレベル、ビリルビン、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ(GGTP、 γ -GTP、又はGGT)、ロイシンアミノぺプチダーゼ(LAP)、肝生検、肝臓の超音波検査、肝臓核スキャン、5'-ヌクレオチダーゼ、及び血液タンパク質からなる群より選択される、

請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項17】

構造式IIの化合物、又はその塩：

【化37】



(II)

式中、

R₂₂ ~ R₃₂ 及び R₃₄ ~ R₄₁ は、それぞれ独立して、水素及び重水素からなる群より選択され；

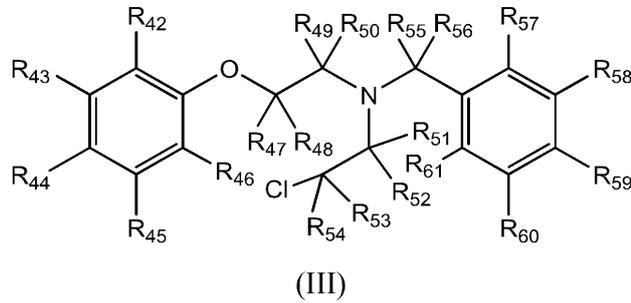
R₃₃ は、-CH₃、-CH₂D、-CD₂H、及び-CD₃からなる群より選択され；及び

R₂₂ ~ R₄₁ の少なくとも1つは、重水素であるか、又は重水素を含む；

又は、

構造式IIIの化合物、又はその塩；

【化38】



式中、

R₄₂ ~ R₄₉ 及び R₅₁ ~ R₆₁ は、それぞれ独立して、水素及び重水素からなる群より選択され；

R₅₀ は、-CH₃、-CH₂D、-CD₂H、及び-CD₃からなる群より選択され；及び

R₄₂ ~ R₆₁ の少なくとも1つは、重水素であるか、又は重水素を含む。