

【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25年6月6日(2013.6.6)

【公表番号】特表2012-524085(P2012-524085A)

【公表日】平成24年10月11日(2012.10.11)

【年通号数】公開・登録公報2012-041

【出願番号】特願2012-506006(P2012-506006)

【国際特許分類】

C 07 D 487/04	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 37/06	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 19/02	(2006.01)
A 61 P 17/06	(2006.01)
A 61 P 1/00	(2006.01)
A 61 P 27/02	(2006.01)
A 61 P 11/06	(2006.01)
A 61 K 45/00	(2006.01)
A 61 K 31/519	(2006.01)

【F I】

C 07 D 487/04	1 4 0
C 07 D 487/04	C S P
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 37/06	
A 61 P 29/00	1 0 1
A 61 P 19/02	
A 61 P 17/06	
A 61 P 29/00	
A 61 P 1/00	
A 61 P 27/02	
A 61 P 11/06	
A 61 K 45/00	
A 61 K 31/519	

【手続補正書】

【提出日】平成25年4月19日(2013.4.19)

【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

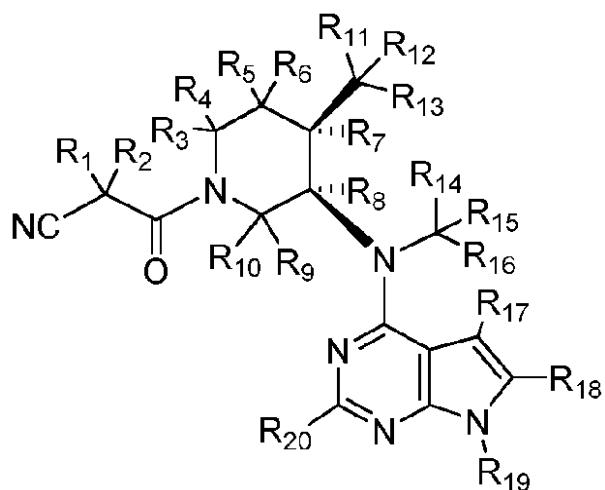
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造式Iの化合物、

## 【化1】



(I)

またはその薬学的に許容可能な塩であつて、  
式中、

R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub>、R<sub>11</sub>-R<sub>13</sub>、またはR<sub>20</sub>の少なくとも1つが重水素であるか、

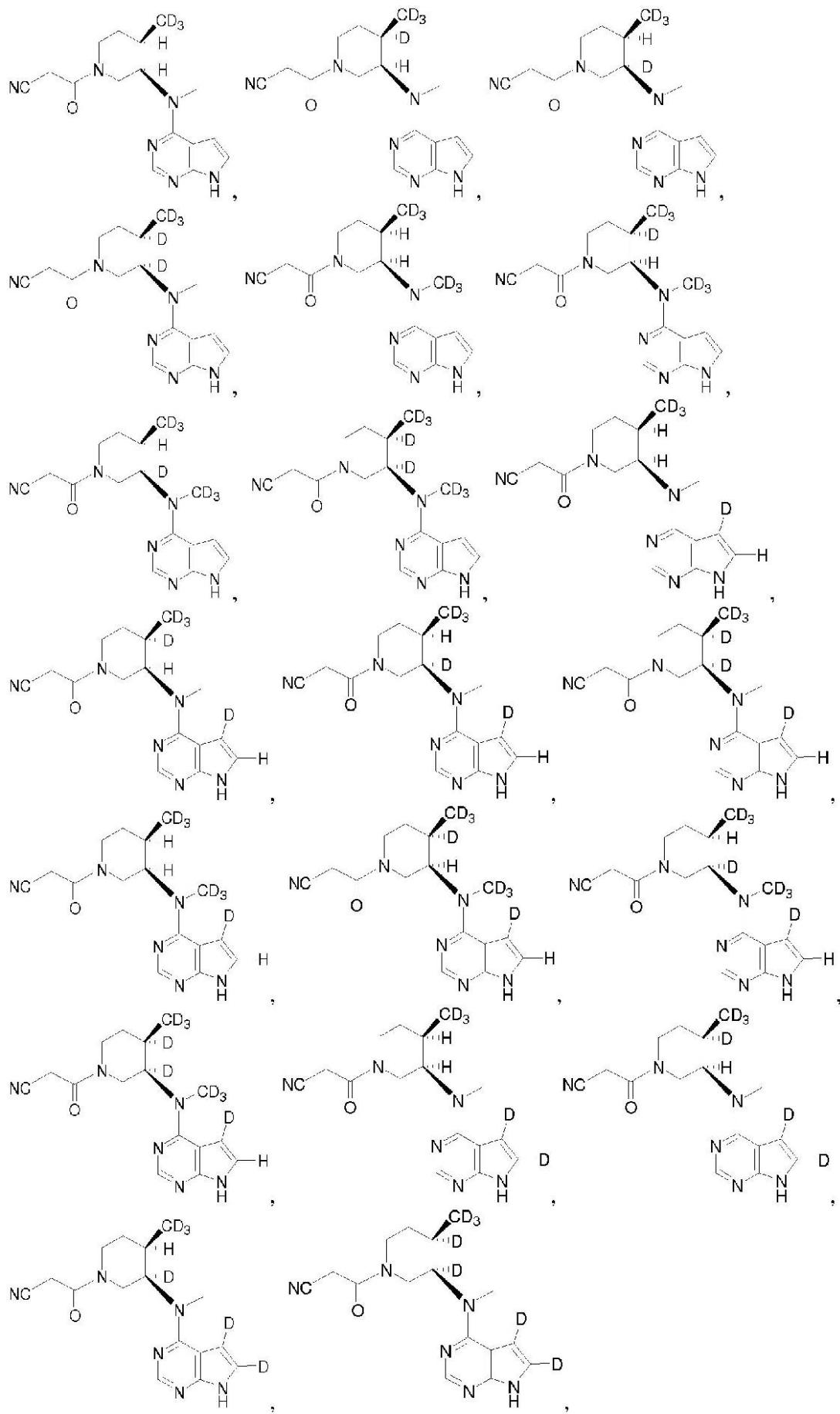
または、R<sub>3</sub>-R<sub>10</sub>の少なくとも6つが重水素である場合、

R<sub>1</sub>-R<sub>20</sub>は、水素および重水素からなる群から独立して選択されることを特徴とする化合物。

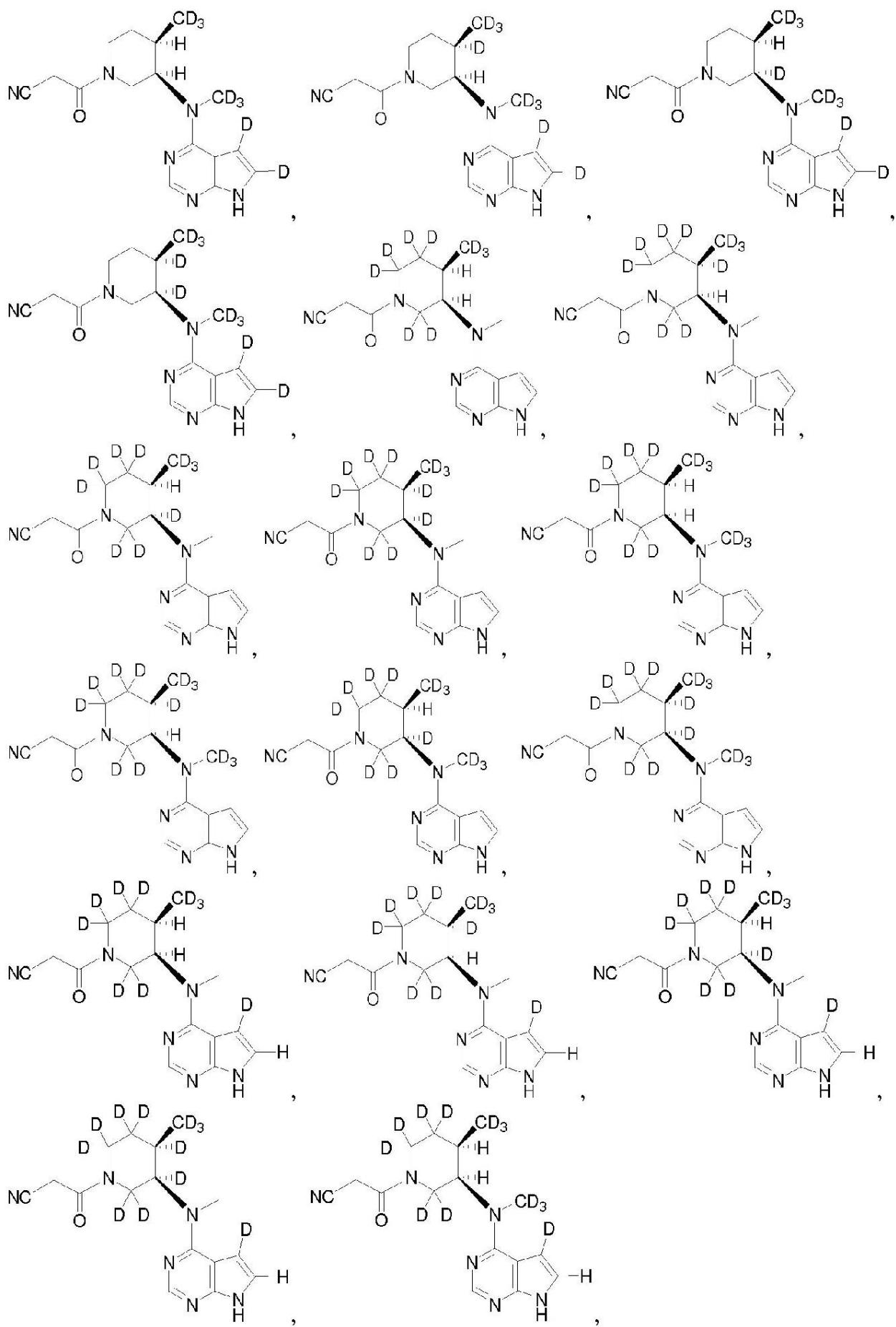
## 【請求項2】

前記化合物は、

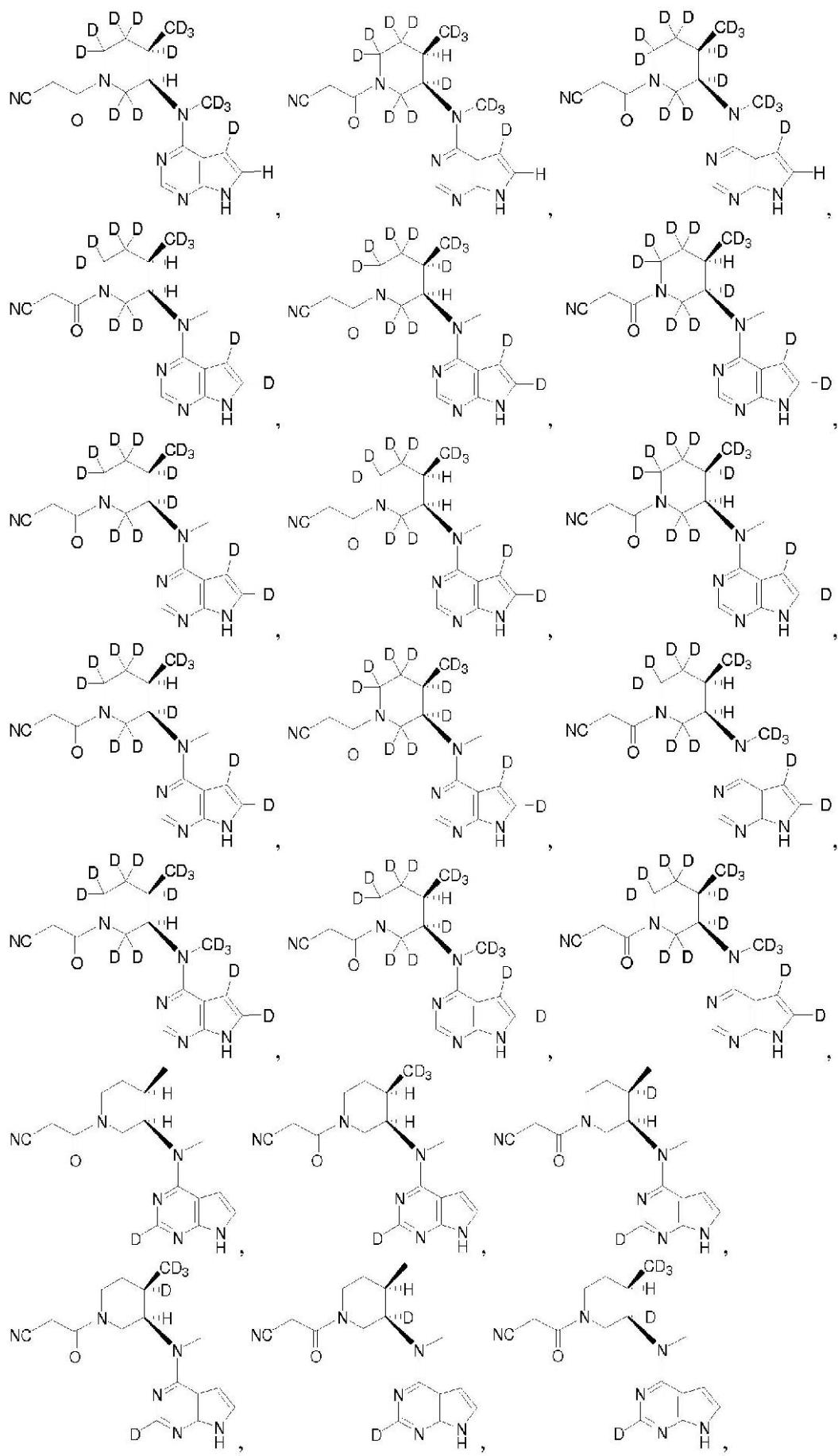
【化 2】



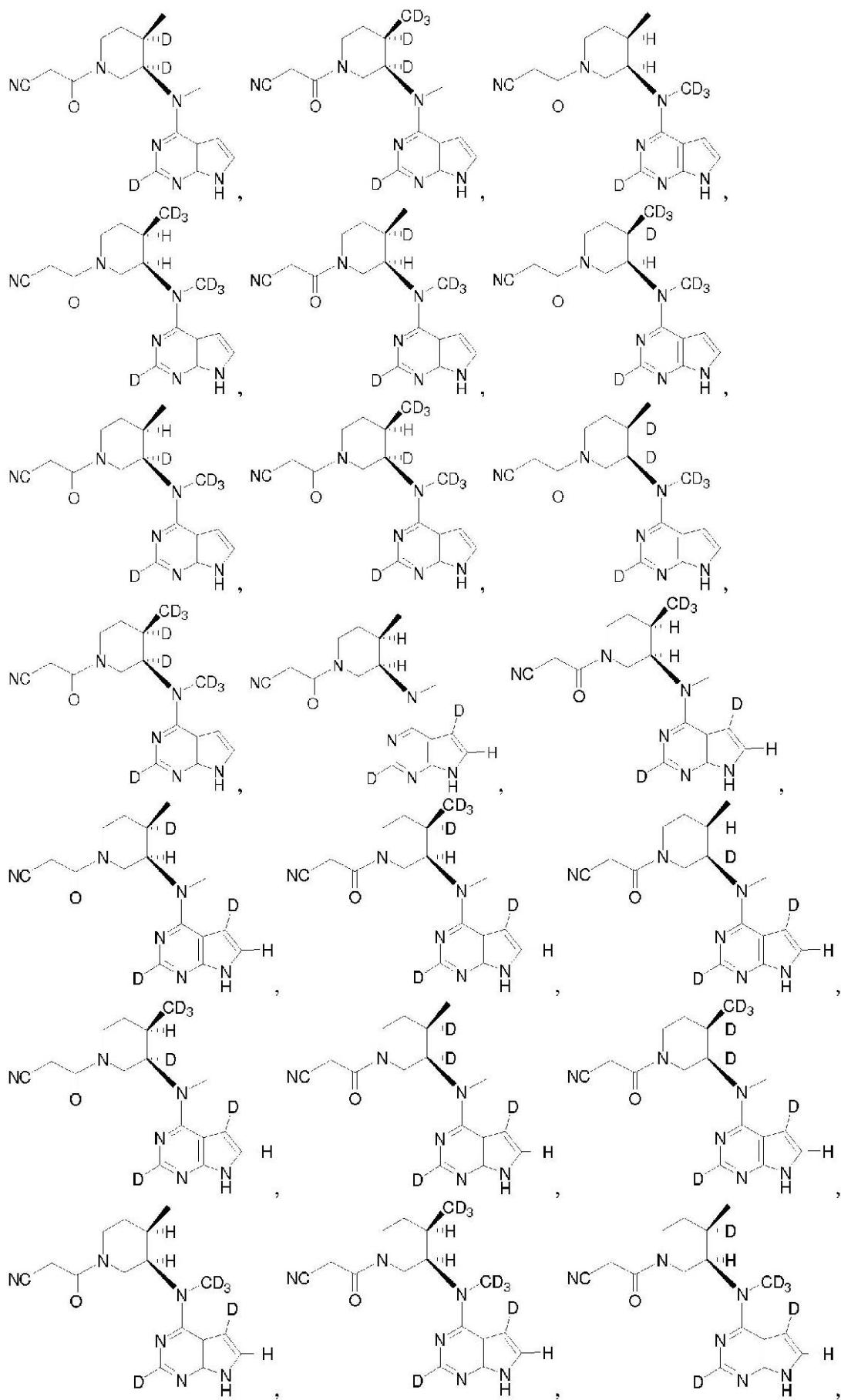
【化 3】



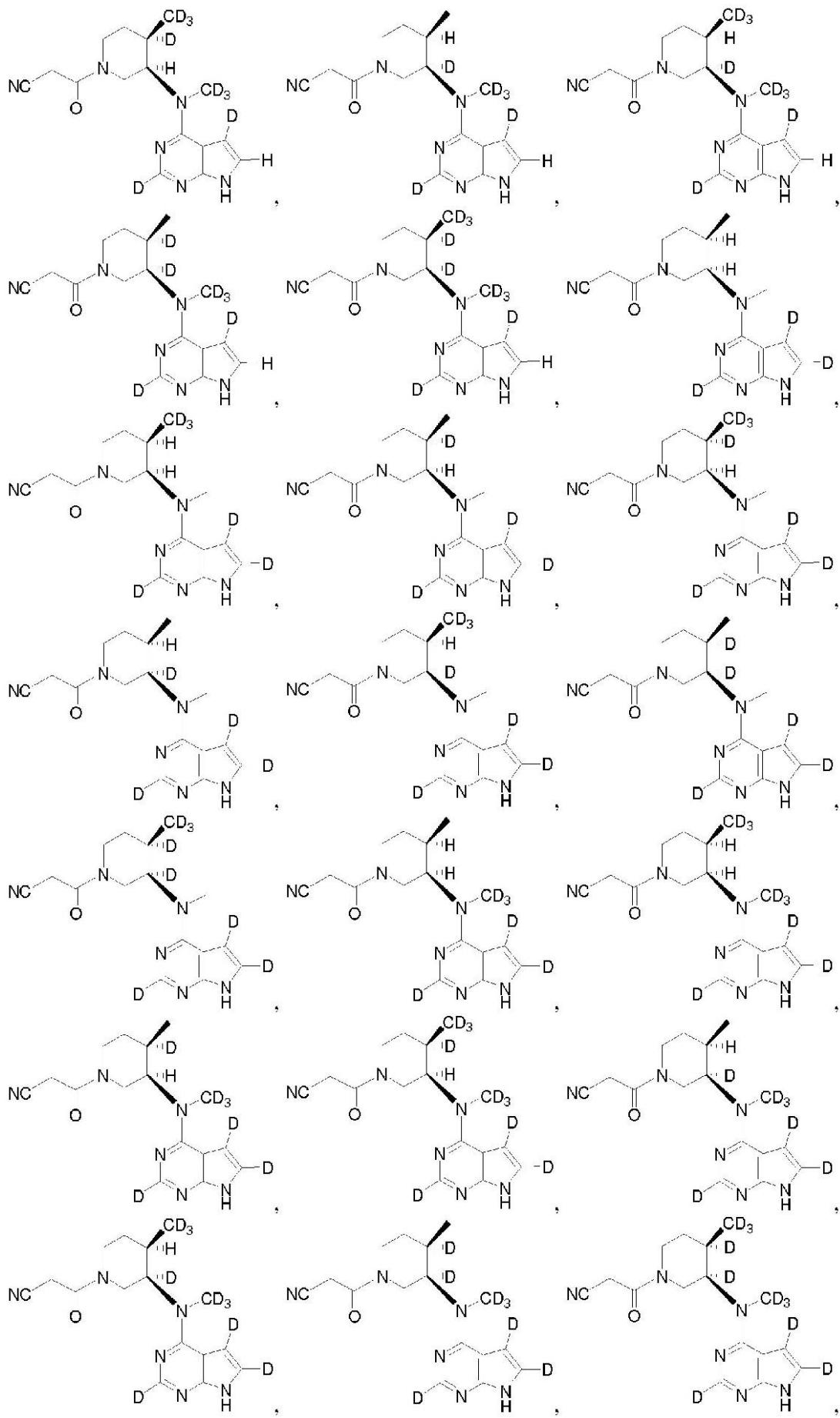
## 【化 4】



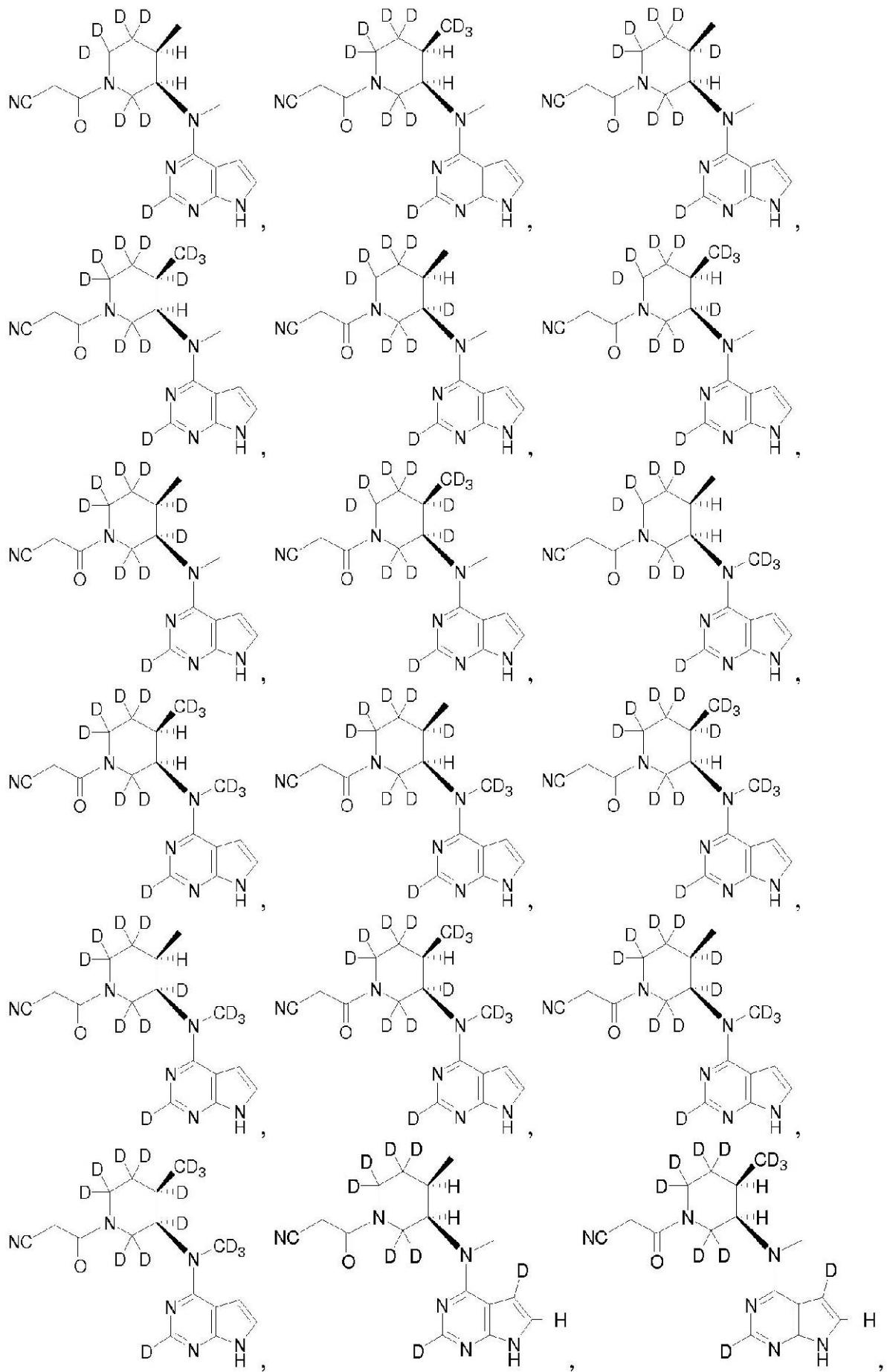
【化 5】



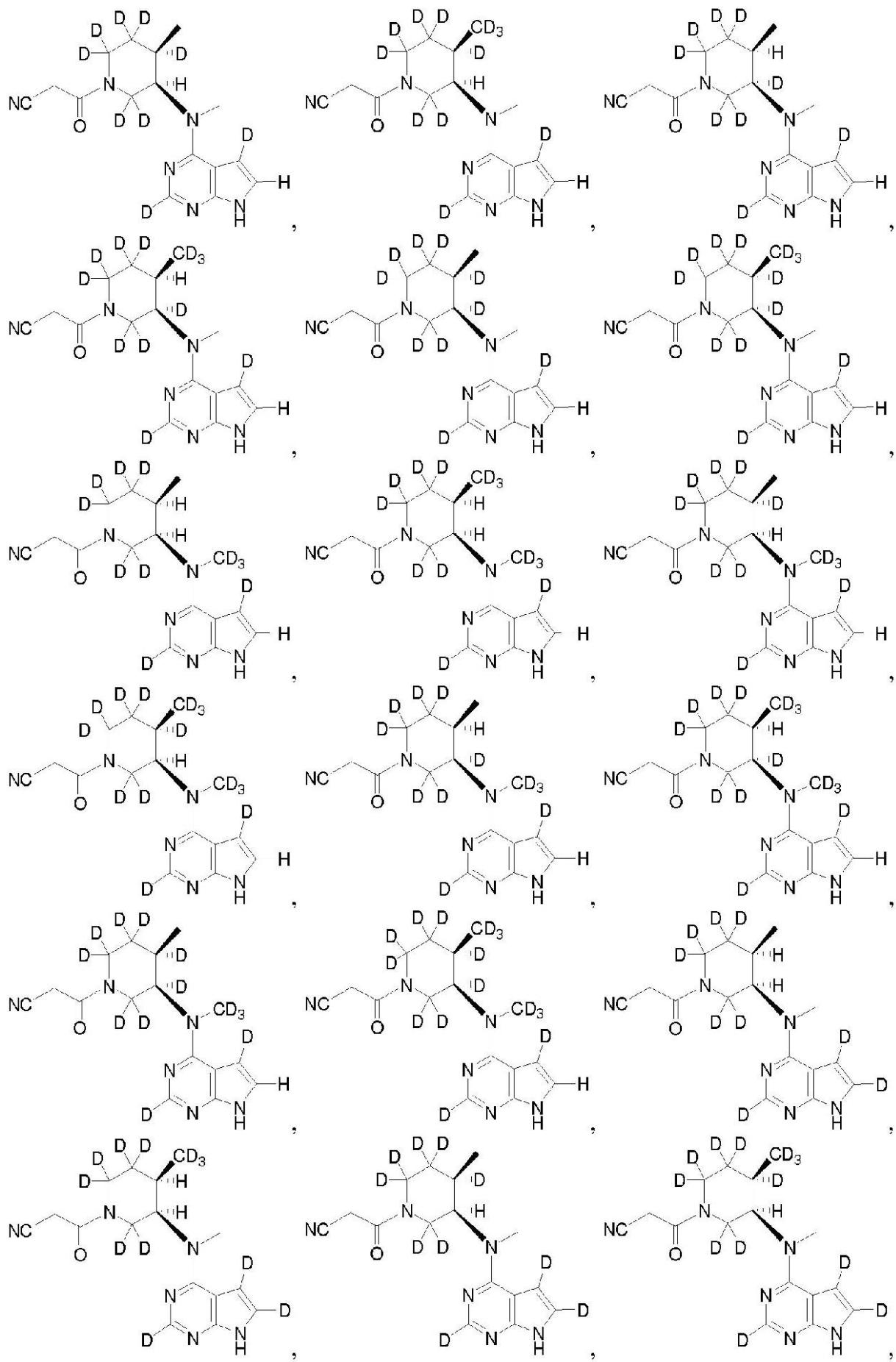
【化 6】



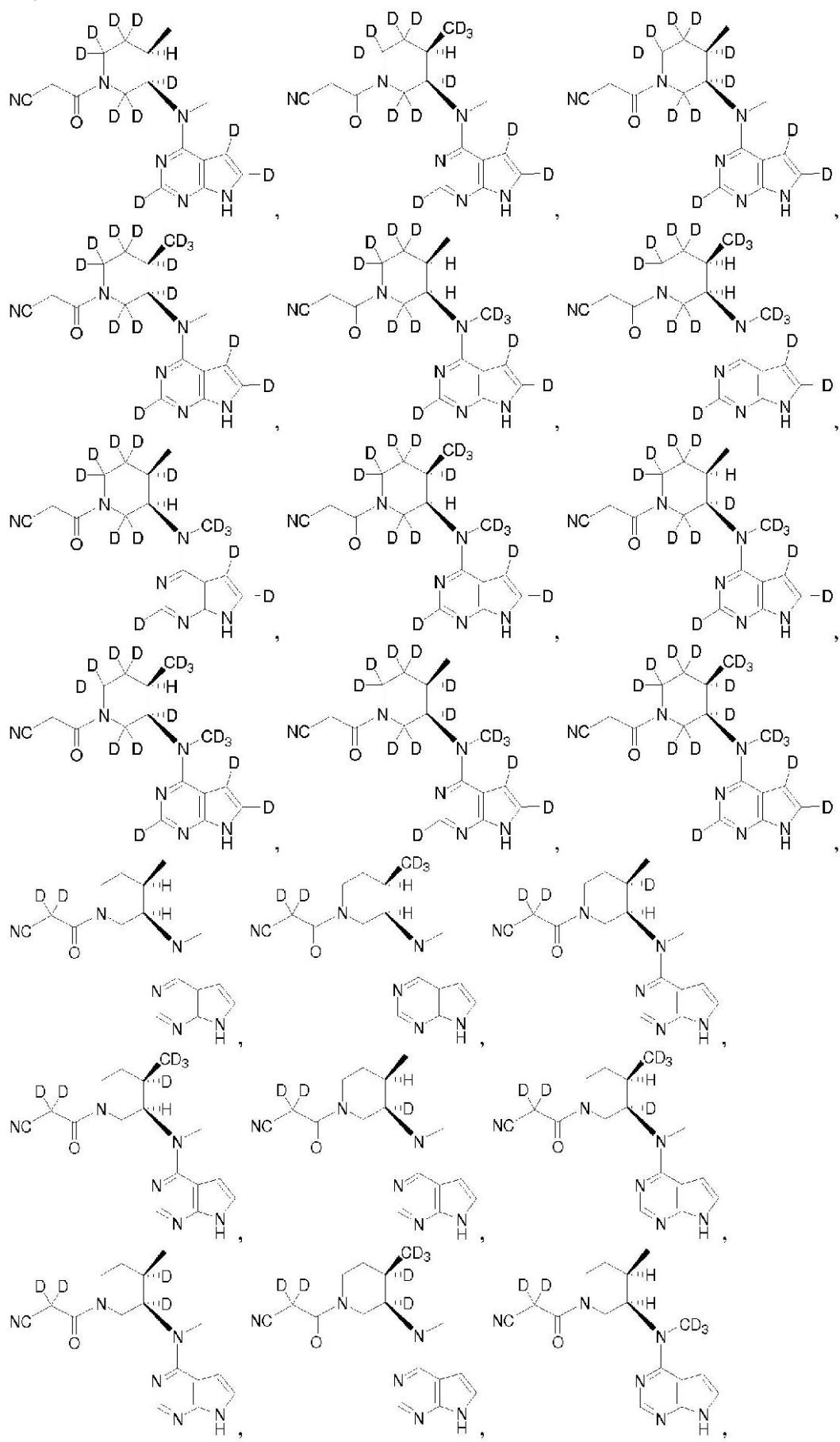
【化 7】



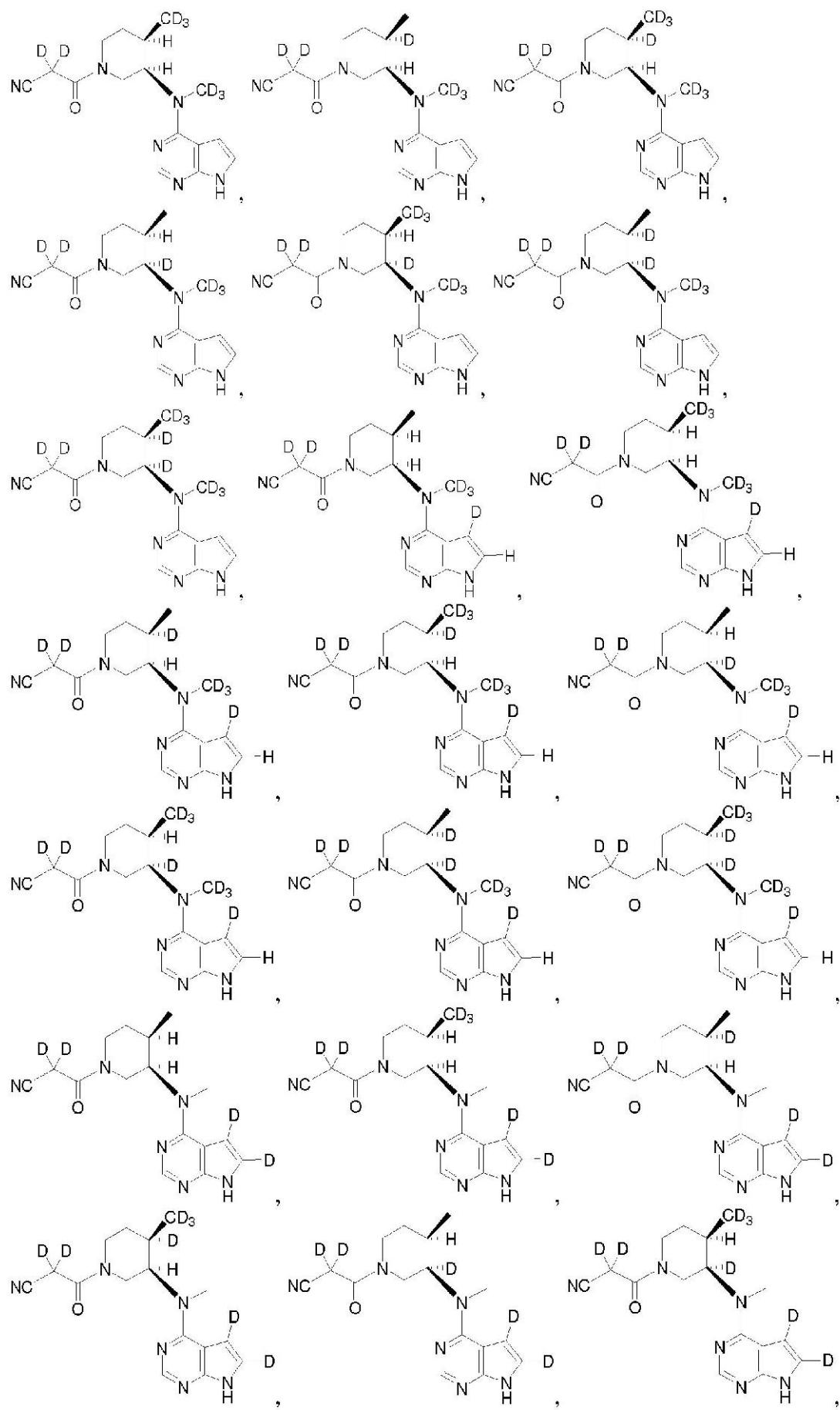
【化 8】



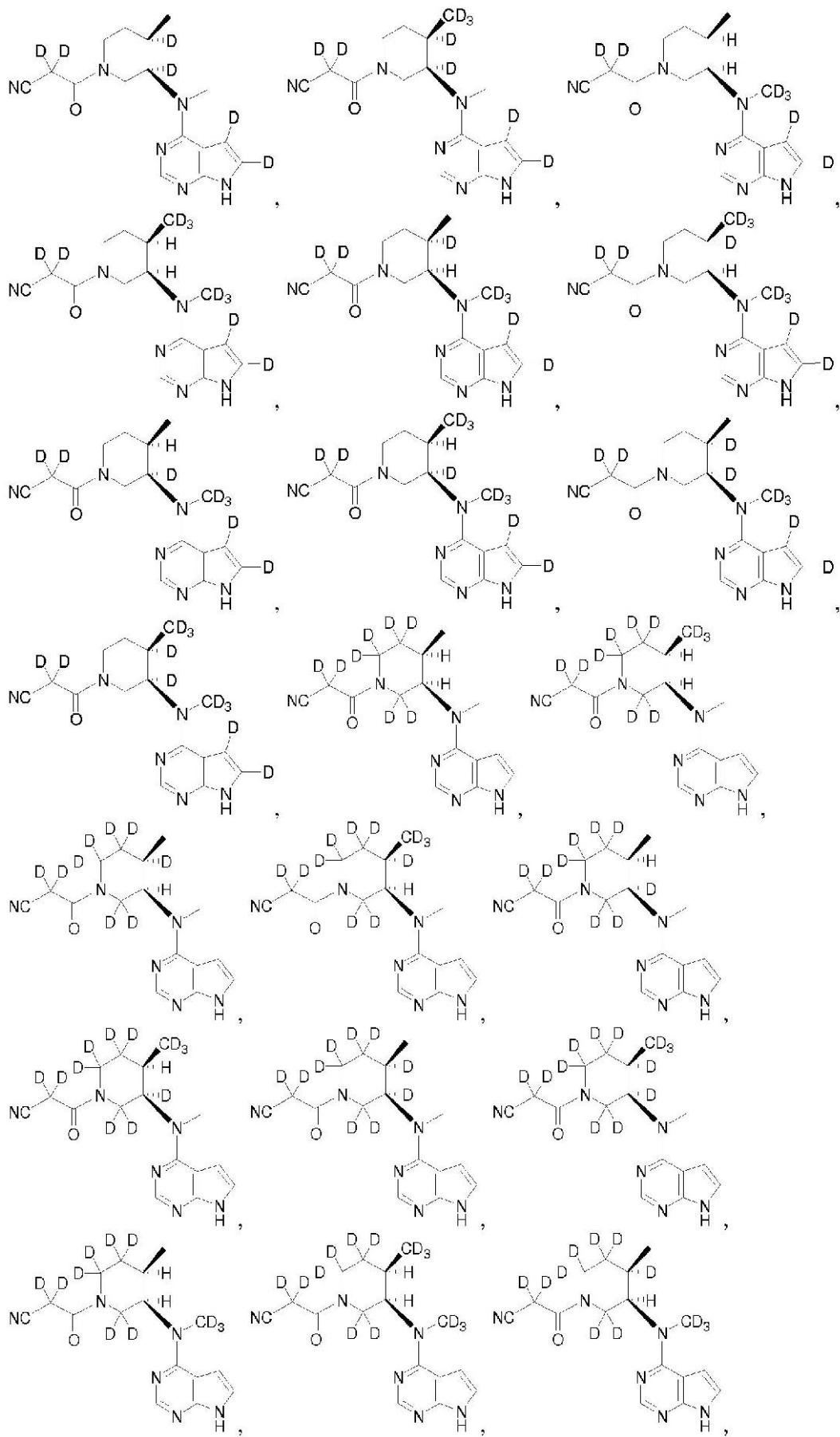
【化 9】



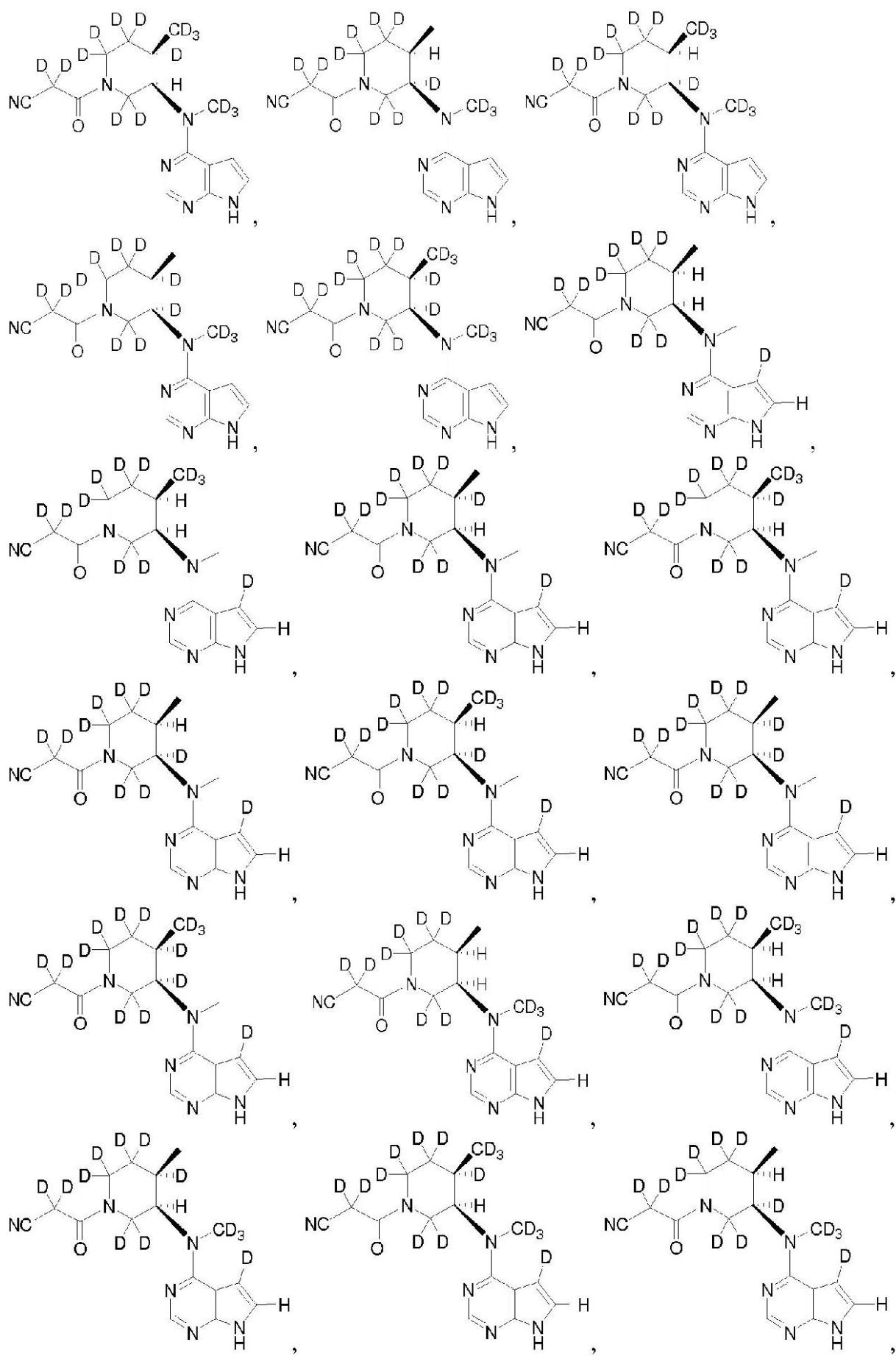
【化 1 0】



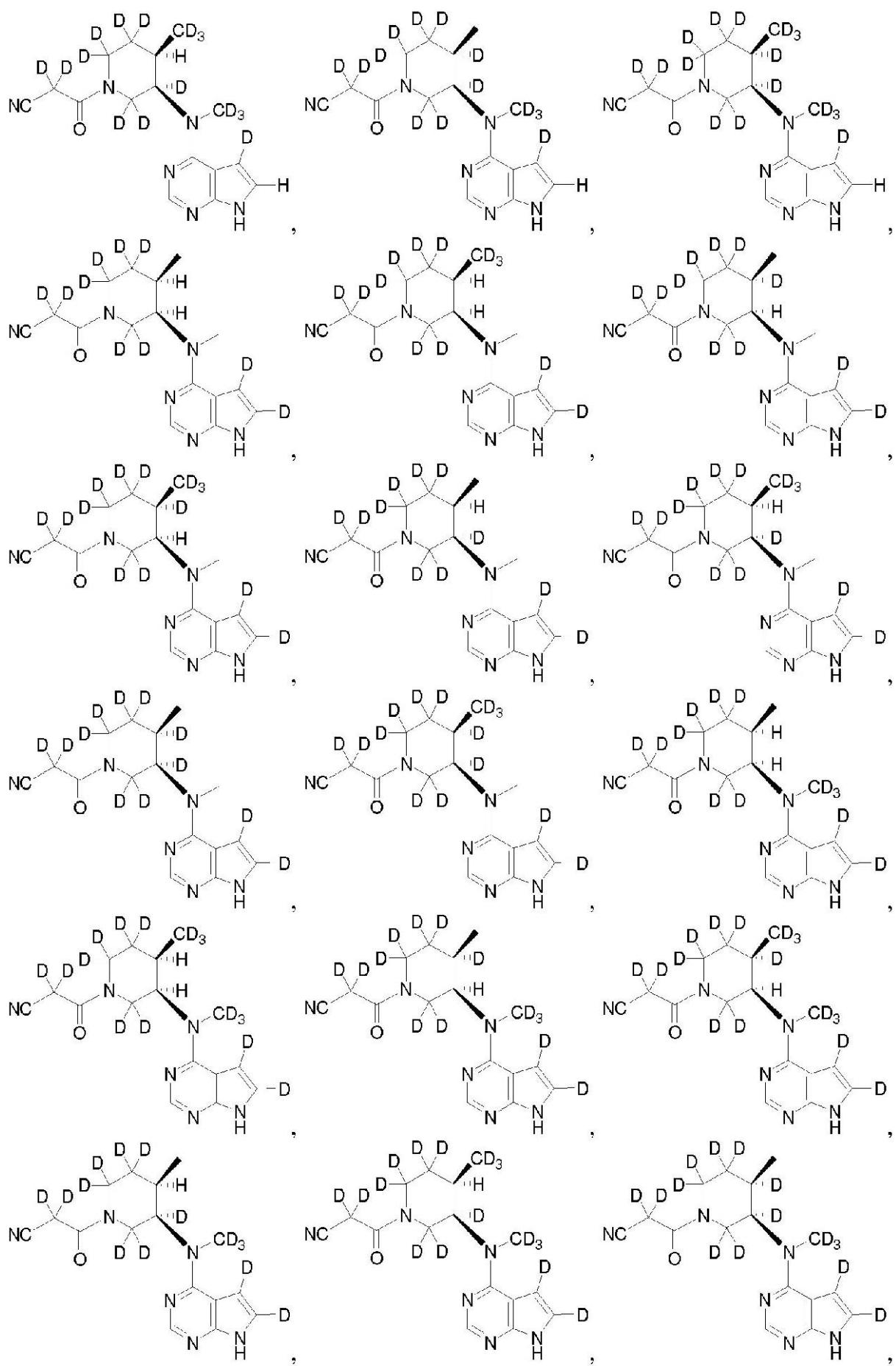
【化 11】



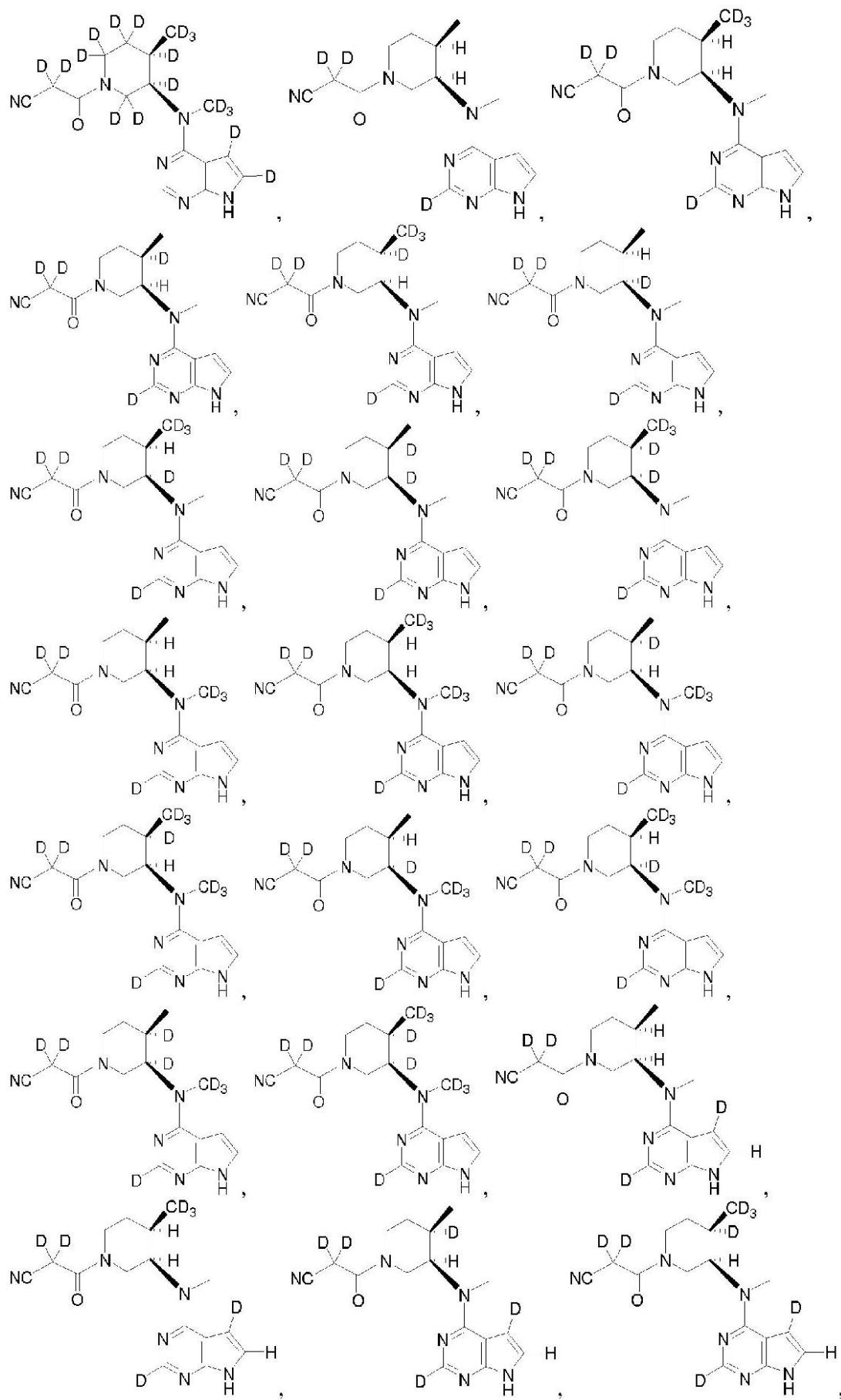
【化 1 2】



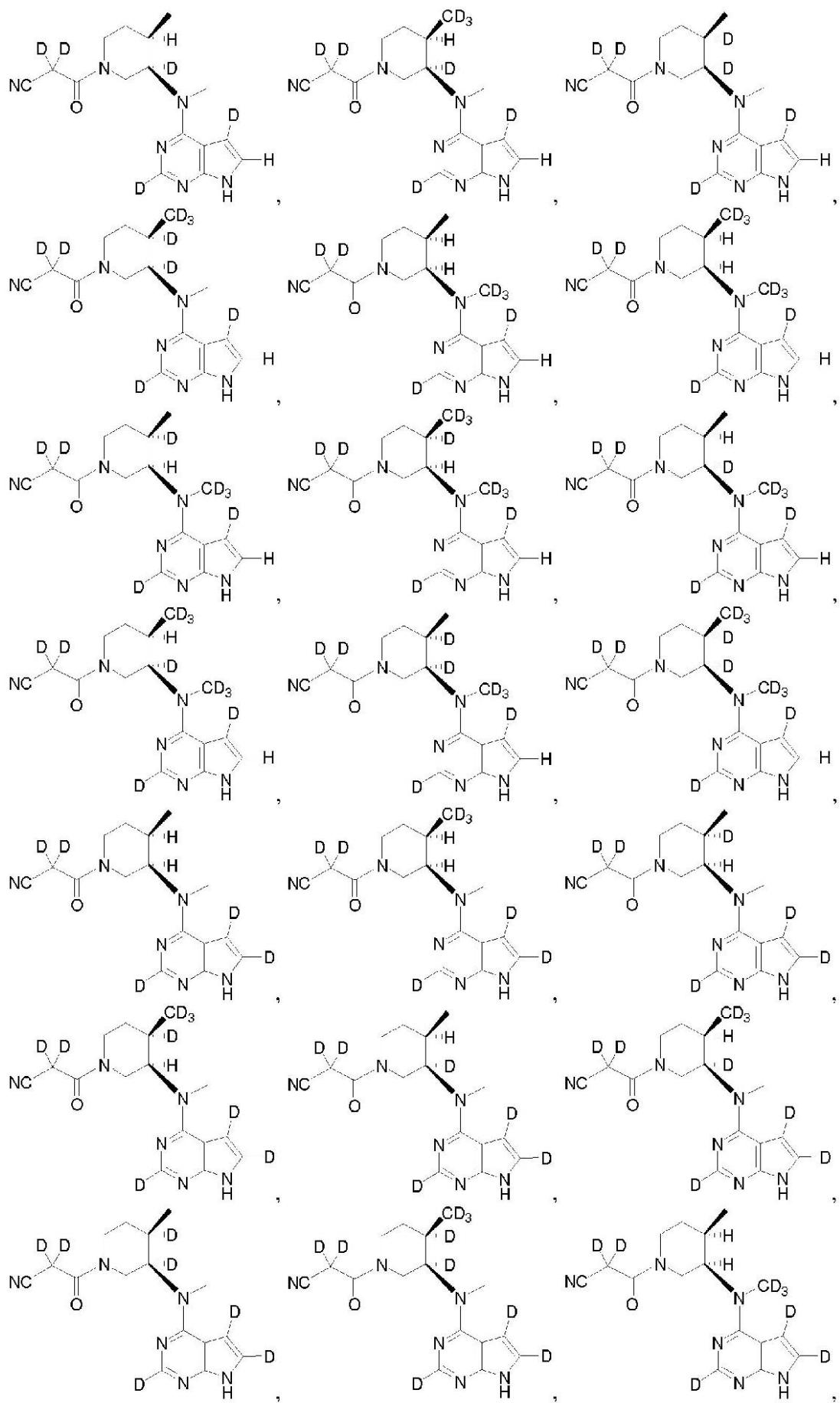
【化 1 3】



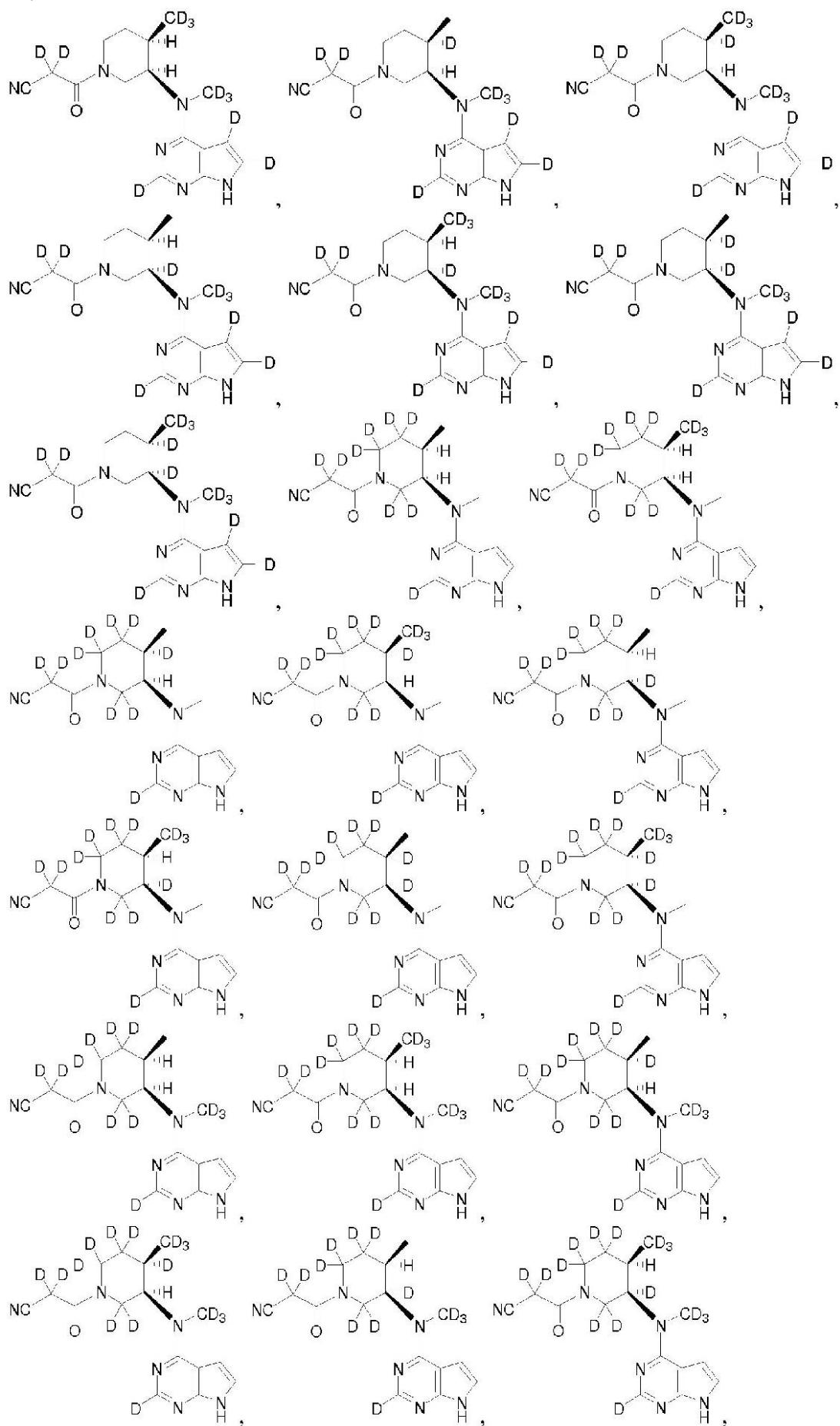
【化 14】



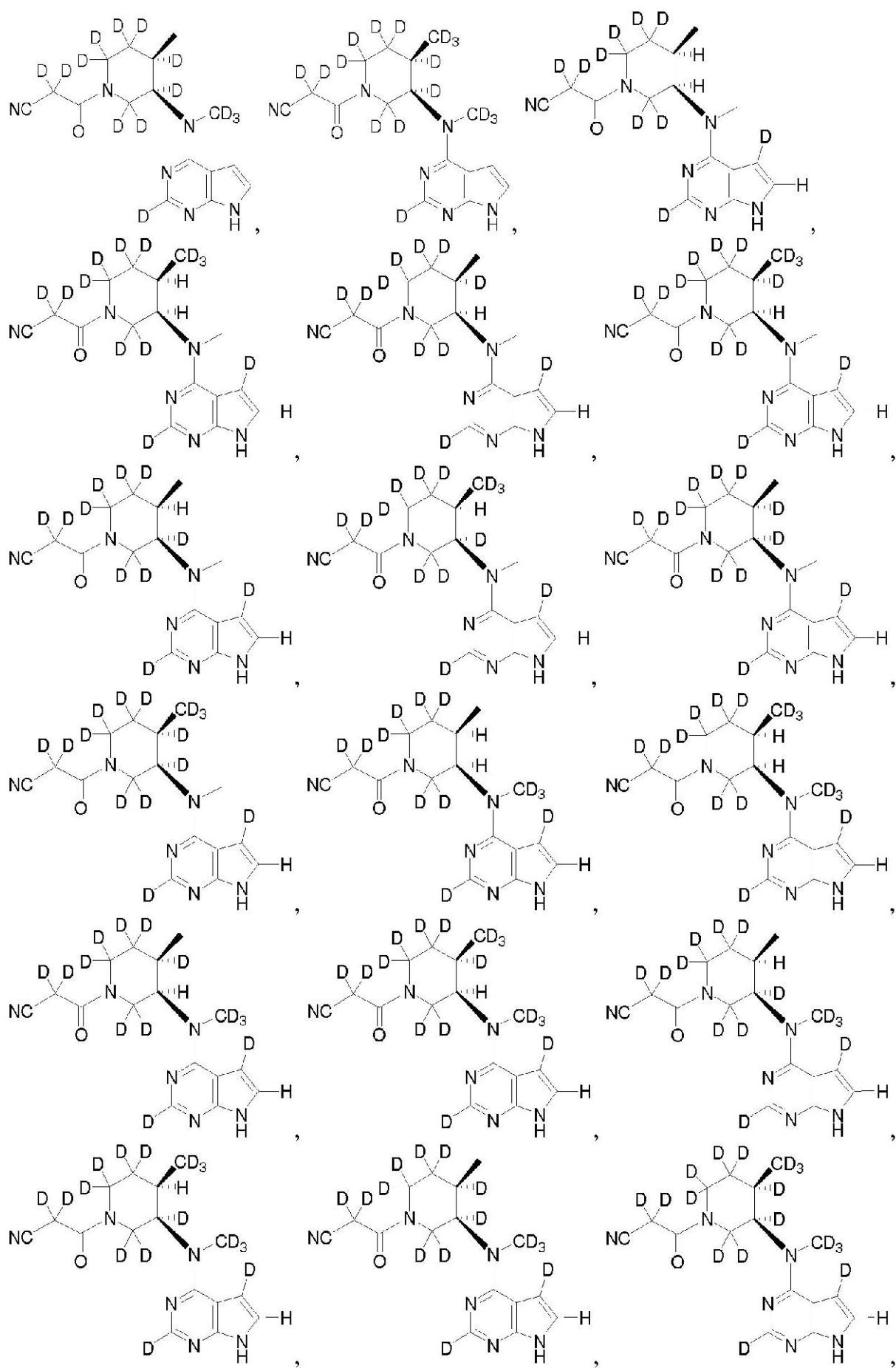
【化 15】



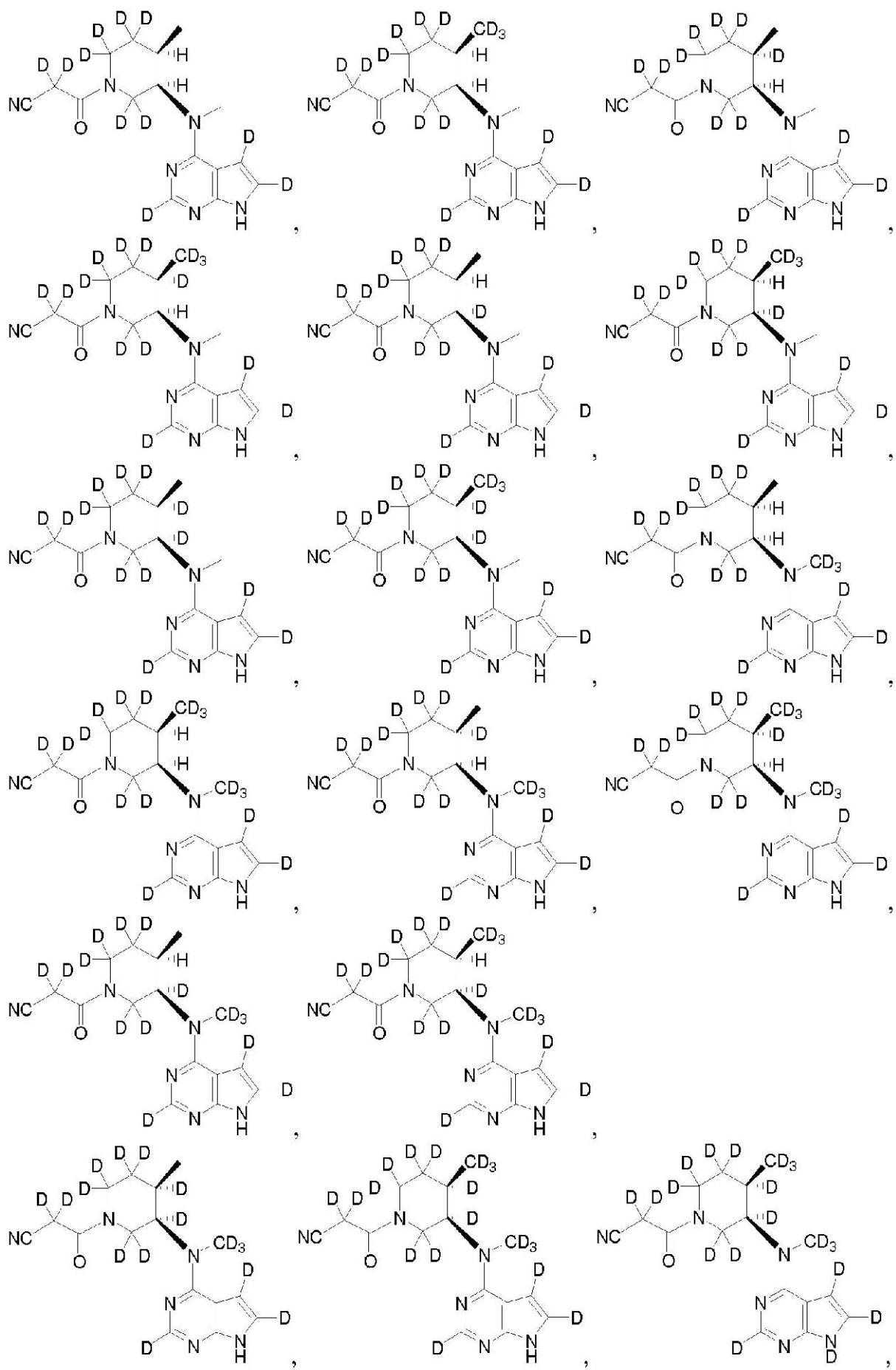
【化16】



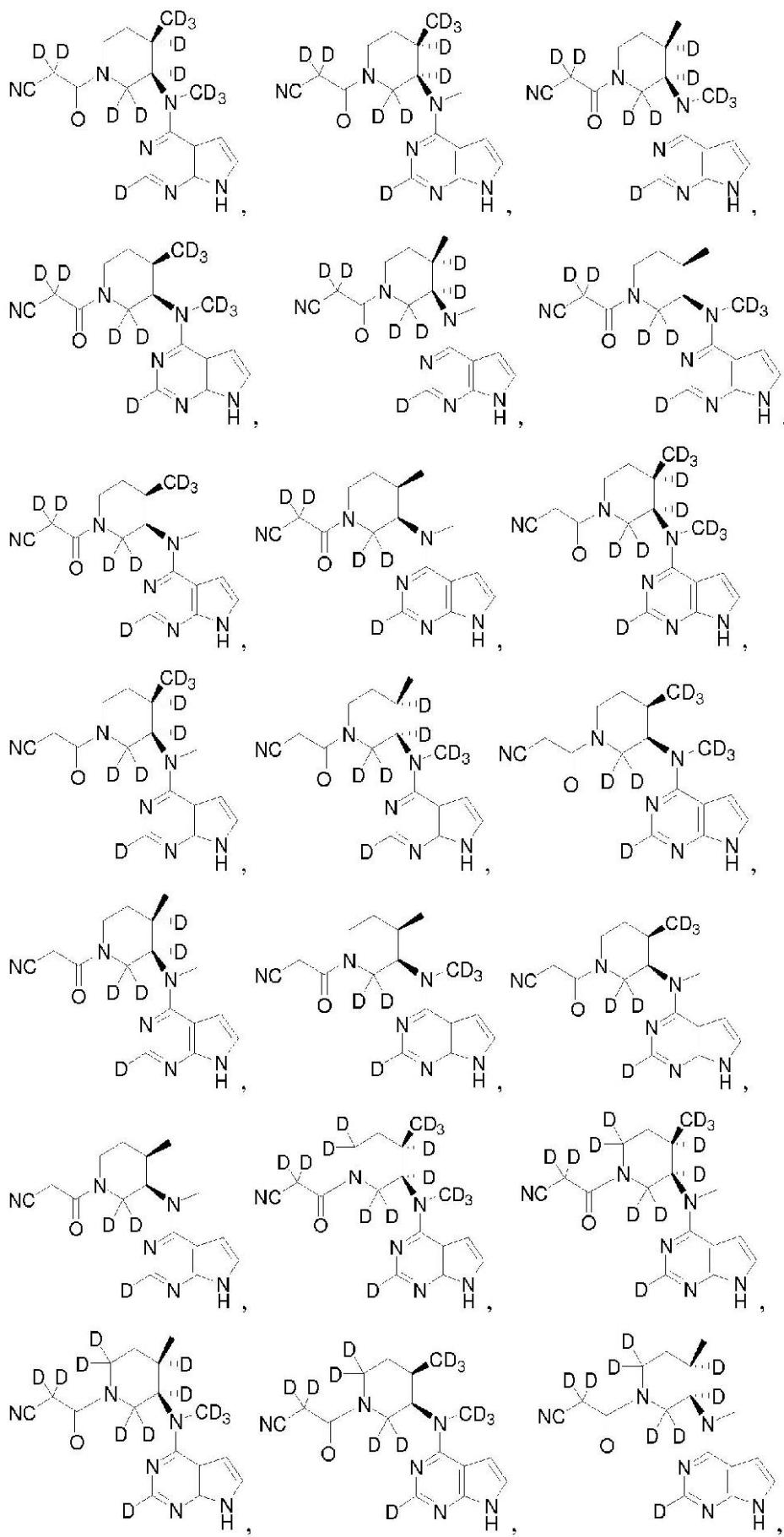
【化17】



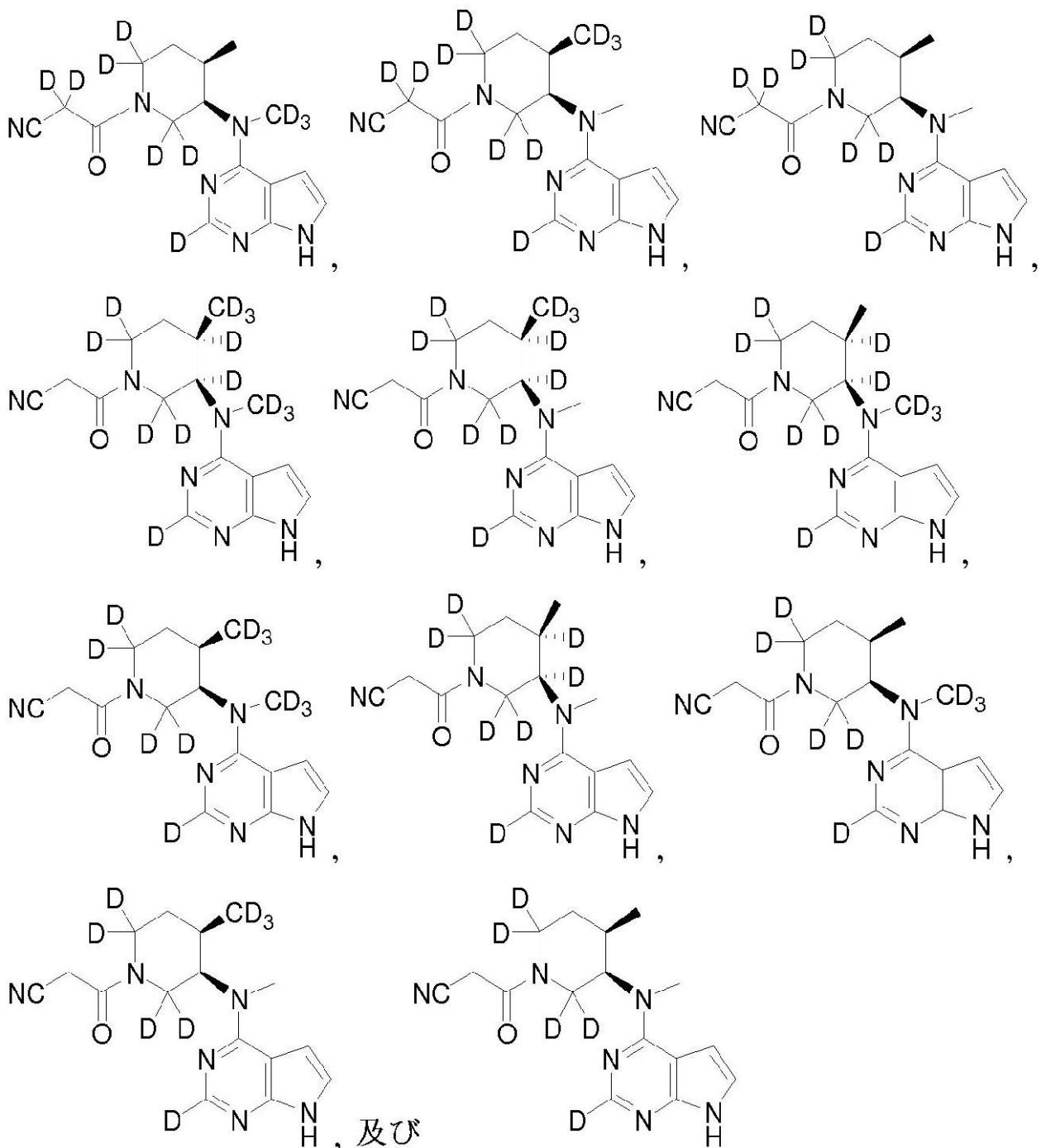
【化18】



【化19】



【化 2 0】



からなる群から選択される構造式を有することを特徴とする、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

Dとして表わされる各位置は、約50%以上の重水素濃縮を有することを特徴とする、請求項2に記載の化合物。

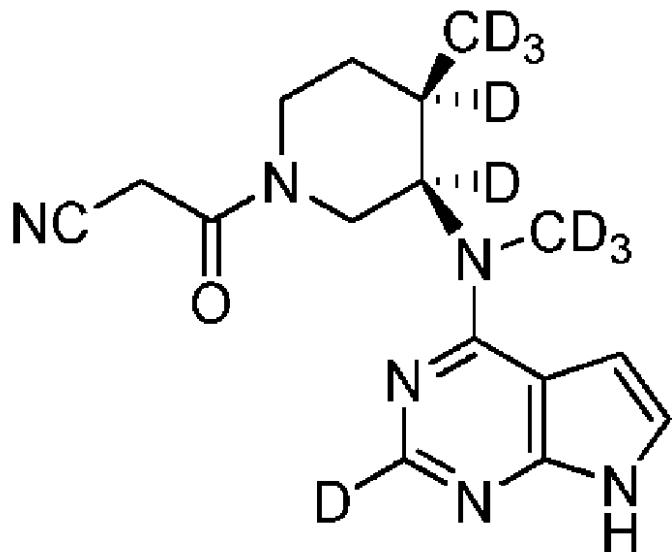
【請求項 4】

Dとして表わされる各位置は、約98%以上の重水素濃縮を有することを特徴とする、請求項2に記載の化合物。

【請求項 5】

前記化合物は、構造式、

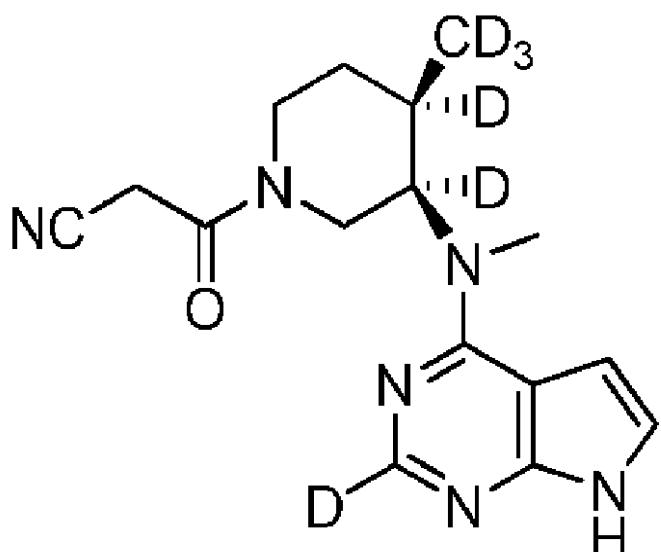
【化 2 9】

を有することを特徴とする、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

前記化合物は、構造式、

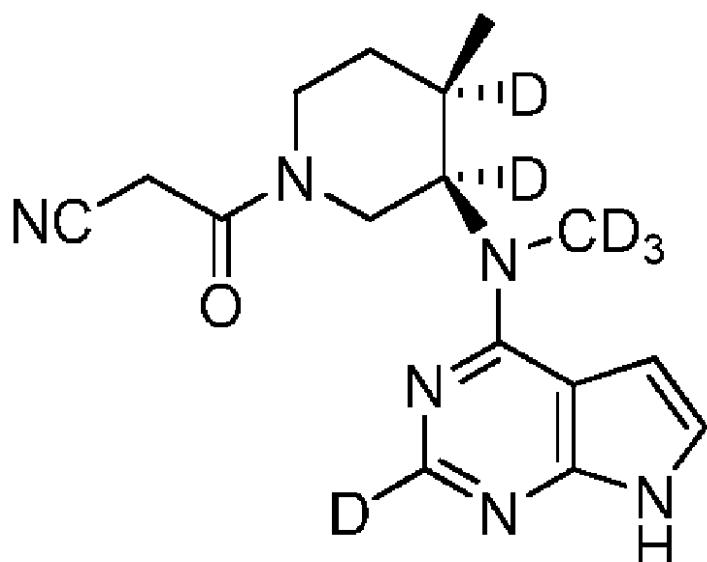
【化 3 0】

を有することを特徴とする、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

前記化合物は、構造式、

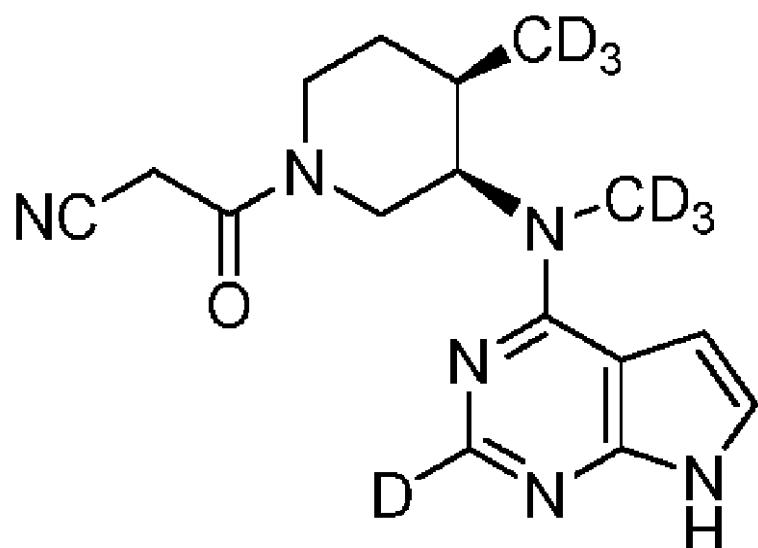
【化 3 1】

を有することを特徴とする、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記化合物は、構造式、

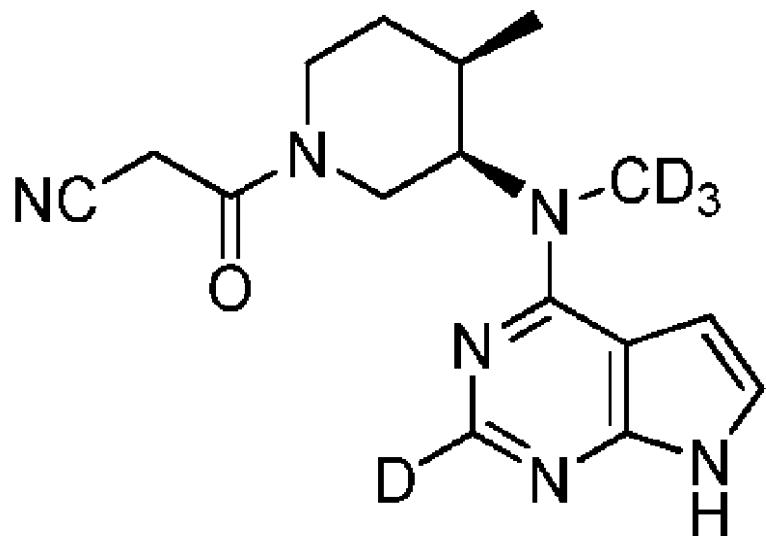
【化 3 2】

を有することを特徴とする、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記化合物は、構造式、

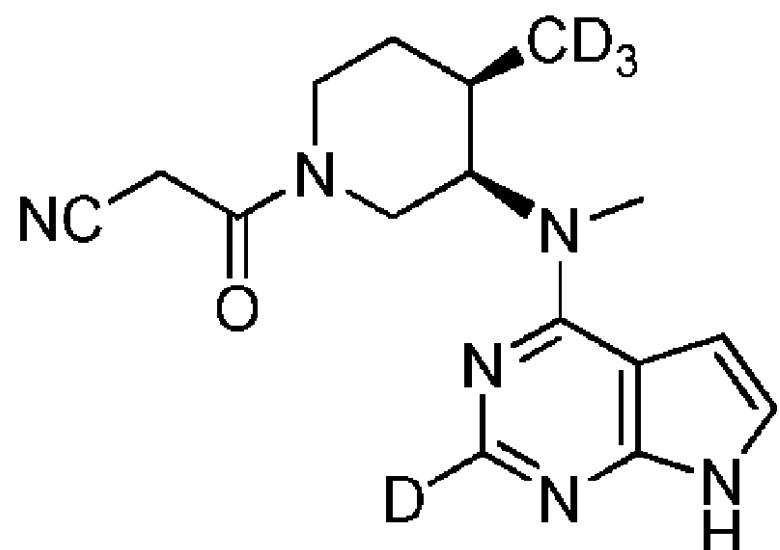
【化33】

を有することを特徴とする、請求項2に記載の化合物。

【請求項10】

前記化合物は、構造式、

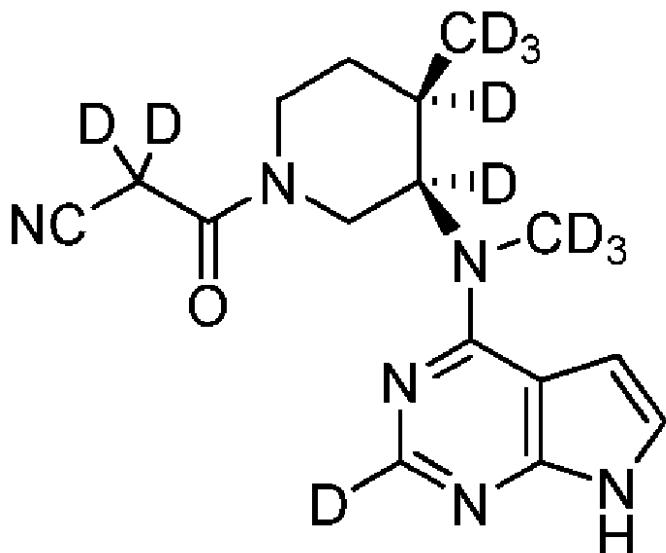
【化34】

を有することを特徴とする、請求項2に記載の化合物。

【請求項11】

前記化合物は、構造式、

## 【化35】



を有することを特徴とする、請求項2に記載の化合物。

## 【請求項12】

薬学的に許容可能な担体とともに請求項1に記載の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

## 【請求項13】

ヤヌスキナーゼ3活性の阻害によって改善された障害の処置のための薬剤の製造のための請求項1の化合物の使用。

## 【請求項14】

前記障害は、腎移植拒絶反応、関節リウマチ、乾癬、炎症性大腸疾患、ドライアイ症候群、喘息、および移植拒絶反応からなる群から選択されることを特徴とする、請求項13に記載の使用。

## 【請求項15】

追加の治療薬の投与をさらに含むことを特徴とする、請求項12に記載の医薬組成物。

## 【請求項16】

前記追加の治療薬は、H<sub>+</sub>,K<sup>+</sup>-ATPアーゼインヒビター、消化管運動性モジュレーター、非ステロイド性抗炎症剤、アニリド鎮痛剤、抗リウマチ剤、グルココルチコイド、および免疫抑制剤からなる群から選択されることを特徴とする、請求項15に記載の医薬組成物。

## 【請求項17】

a. 非同位体的に濃縮された化合物に比べて、前記化合物またはその代謝物質の血漿レベルの減少した個対間変動、

b. 非同位体的に濃縮された化合物に比べて、その投与ユニットごとの前記化合物の増加した平均血漿レベル、

c. 非同位体的に濃縮された化合物に比べて、その投与ユニットごとの前記化合物の少なくとも1つの代謝物質の減少した平均血漿レベル、

d. 非同位体的に濃縮された化合物に比べて、その投与ユニットごとの前記化合物の少なくとも1つの代謝物質の増加した平均血漿レベル、および、

e. 非同位体的に濃縮された化合物に比べて、その投与ユニットごとの前記被験体における処置の間の改善された臨床効果、

からなる群から選択される、少なくとも1つの効果を結果的にさらにもたらすことを特徴とする、請求項13に記載の使用。

## 【請求項18】

前記使用は、対応する非同位体的に濃縮された化合物に比べて、被験体における、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、および、CYP2D6からなる群から選択される少なくとも1つの多形的に発現されたシトクロムP<sub>450</sub>アイソフォームによる、その投与ユニットごとの化合物の減

少した代謝をもたらすことを特徴とする、請求項 1 3 に記載の使用。

**【請求項 1 9】**

前記化合物は、非同位体的に濃縮された化合物に比べて、その投与ユニットごとに、前記被験体における、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<sub>A</sub>、および、MAO<sub>B</sub>からなる群から選択される少なくとも1つのシトクロムP<sub>450</sub>またはモノアミンオキシダーゼアイソフォームの減少した阻害によって特徴付けられることを特徴とする、請求項 1 3 に記載の使用。

**【請求項 2 0】**

前記使用は、対応する非同位体的に濃縮された化合物に比べて、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」、「SGOT」）、ALT/AST比、血清アルドラーゼ、アルカリリボヌクレオフターゼ（「ALP」）、アンモニアレベル、ビリルビン、ガンマグルタミントランスペプチダーゼ（「GGTP」、「-GTP」、「GGT」）、ロイシンアミノペプチダーゼ（「LAP」）、肝生検、肝臓超音波検査、肝臓核スキャン、5'-ヌクレオチダーゼ、および血液タンパク質からなる群から選択される、診断上の肝胆道機能エンドポイントの悪化を低減することを特徴とする、請求項 1 3 に記載の使用。

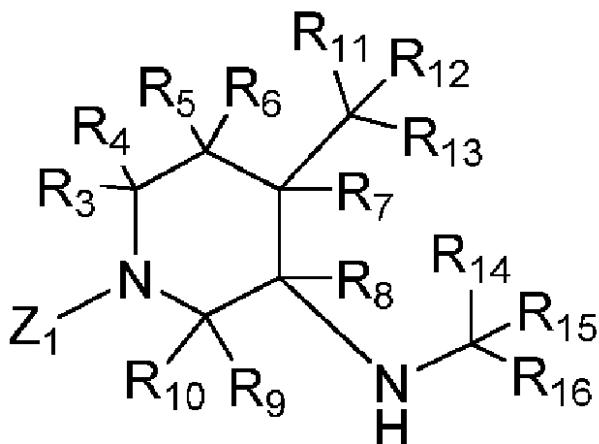
**【請求項 2 1】**

薬剤として使用するための、請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 2 2】**

構造式 II を有する化合物、

**【化 3 6】**



(II)

またはその塩であって、

式中、

Z<sub>1</sub>は、アミノ保護基であり、

R<sub>3</sub>-R<sub>16</sub>は、水素および重水素からなる群から独立して選択され、

およびR<sub>3</sub>-R<sub>16</sub>の少なくとも1つは、重水素であることを特徴とする、化合物。

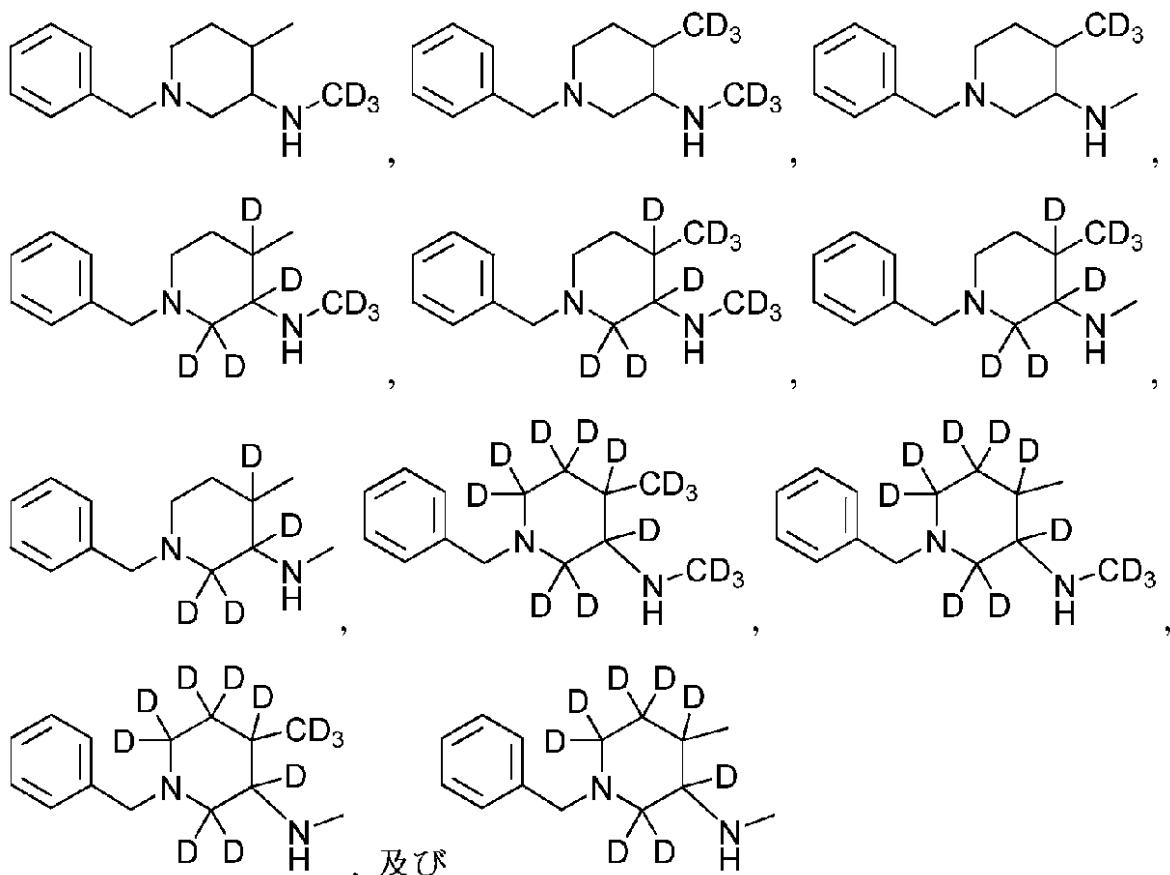
**【請求項 2 3】**

Z<sub>1</sub>は、ベンジルであることを特徴とする、請求項 2 2 に記載の化合物。

**【請求項 2 4】**

前記化合物は、

【化37】



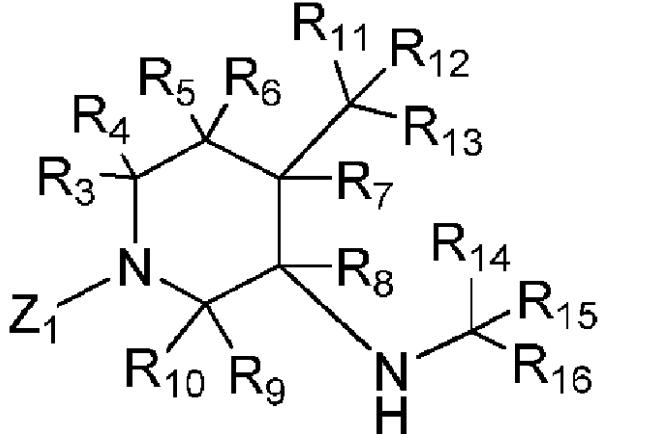
からなる群から選択される構造式を有することを特徴とする、請求項23に記載の化合物

。

【請求項25】

構造式IIの化合物を調製する方法であって、

【化38】



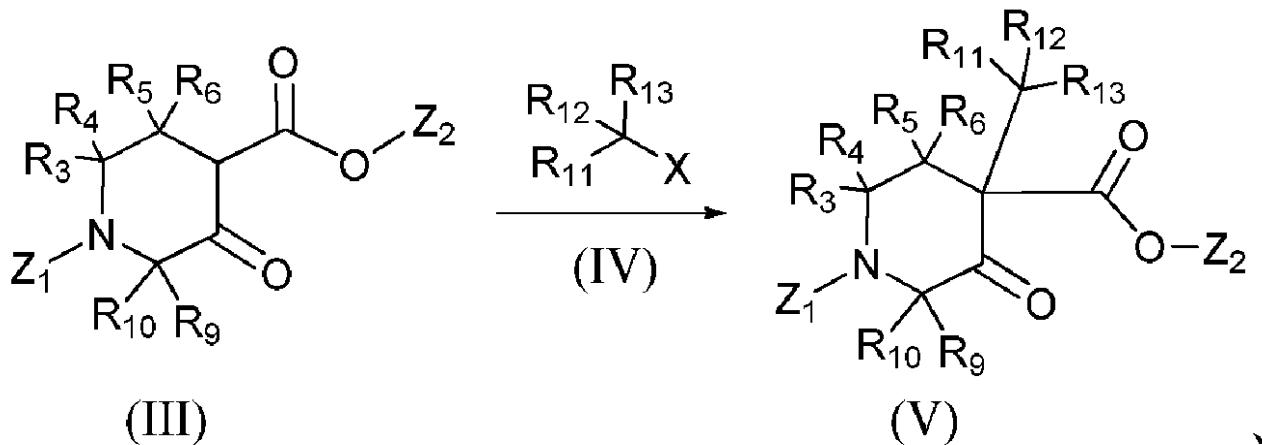
(II) 、

式中、

Z<sub>1</sub>は、水素およびアミノ保護基からなる群から選択され、R<sub>3</sub>-R<sub>16</sub>は、水素および重水素からなる群から独立して選択され、R<sub>3</sub>-R<sub>16</sub>の少なくとも1つは、重水素であり、前記方法は、構造式Vの化合物を与えるために、Z<sub>2</sub>がカルボキシル保護基である構造式IIIの化合

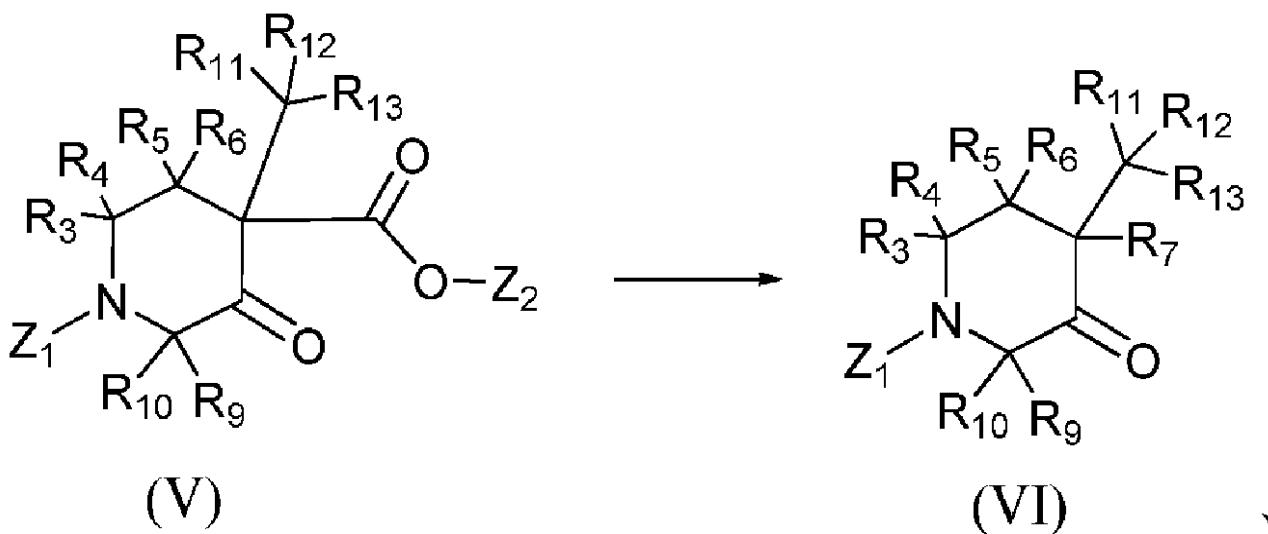
物を、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で、水素化ナトリウムなどの適切な塩基の存在下において、構造式Ⅳの化合物と反応させる工程、

【化 3 9】



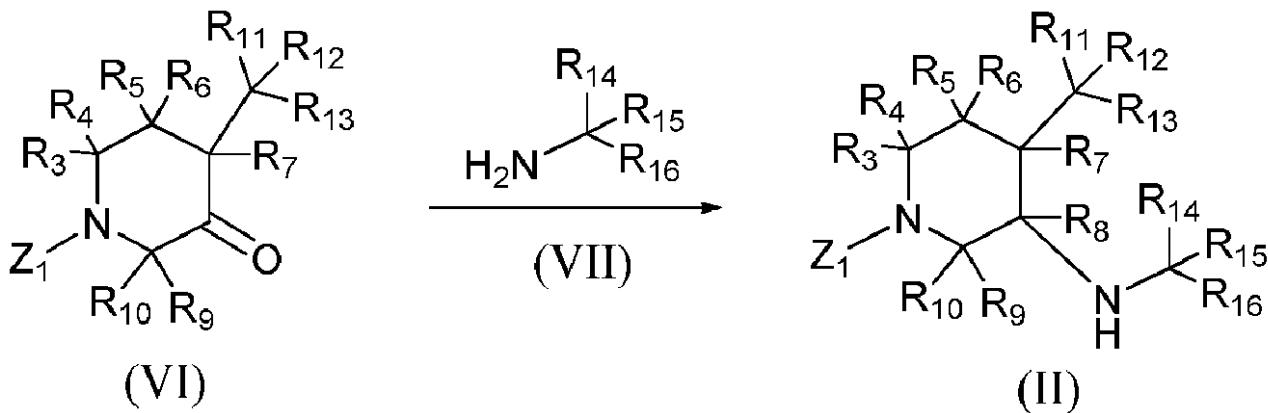
構造式V-Iの化合物を与えるために、構造式Vの化合物を、水または酸化重水素などの適切な溶媒中で、塩化水素または塩化重水素などの適切な酸と反応させる工程、

【化 4 0】



および、構造式Ⅱの化合物を与えるために、構造式VIの化合物を、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ重水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤の存在下において、構造式VIIの化合物と反応させる工程、

【化 4 1】

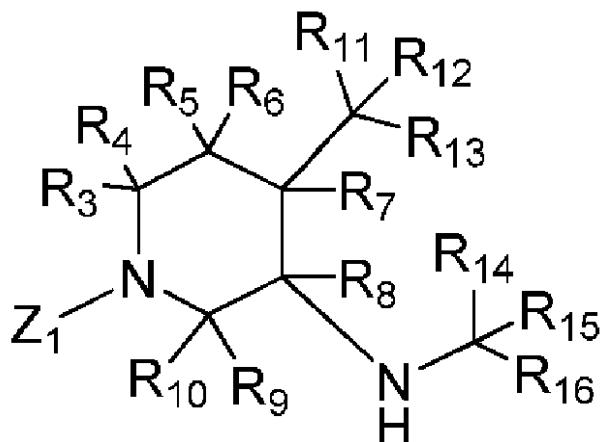


を含むことを特徴とする方法。

【請求項 26】

構造式 II の化合物を調製する方法であって、

【化42】



(II) 、

式中、

Z<sub>1</sub>は、水素およびアミノ保護基からなる群から選択され、

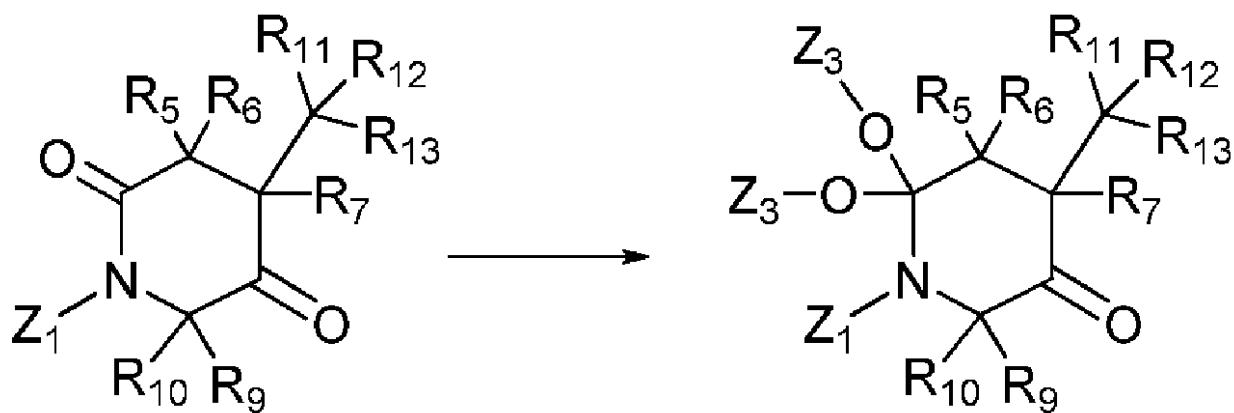
R<sub>3</sub>-R<sub>16</sub>は、水素および重水素からなる群から独立して選択され、

R<sub>3</sub>-R<sub>16</sub>の少なくとも1つは、重水素であり、

前記方法は、

構造式 IX の化合物を与えるために、構造式 VII の化合物を、メタノールなどの適切な溶媒中で、トルエンスルfonyl酸などの適切な酸の存在下、オルソギ酸メチルエsterなどの随意の脱水剤の存在下において、Z<sub>3</sub>がC1-C2アルキルである構造 X の化合物と反応させる工程、

【化43】



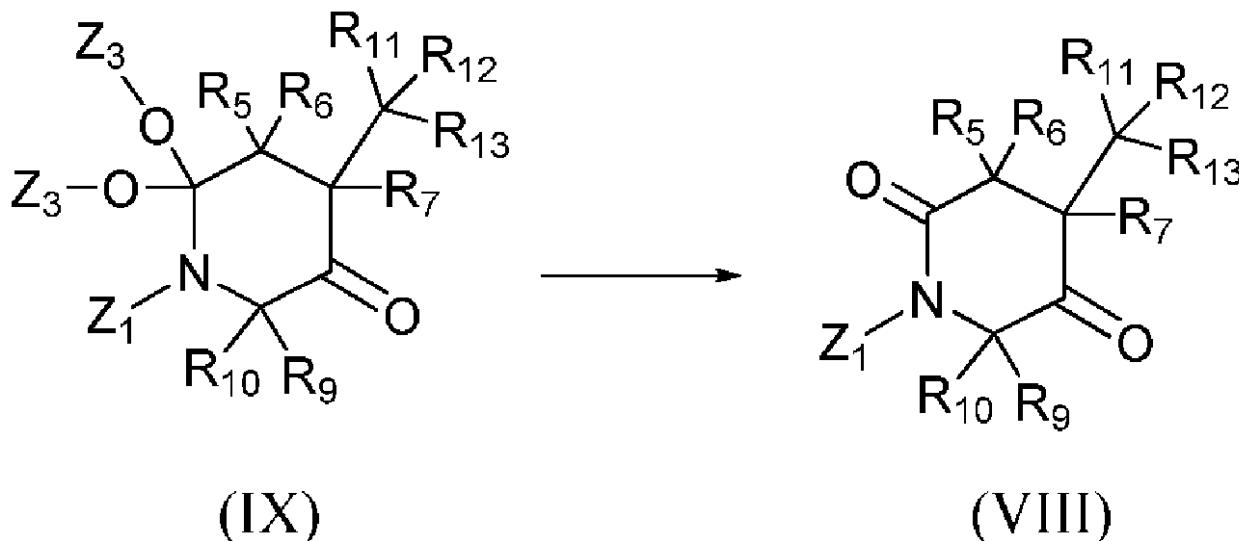
(VIII)

(IX) 、

構造式 IX の化合物を与えるために、構造式 IX の化合物を、水または酸化重水素およびメタノールまたはd<sub>4</sub>-メタノールの組み合わせなどの適切な溶媒中で、水酸化ナトリウムまたはd<sub>1</sub>-水酸化ナトリウム、または塩化重水素などの適切な塩基と反応させる工程、

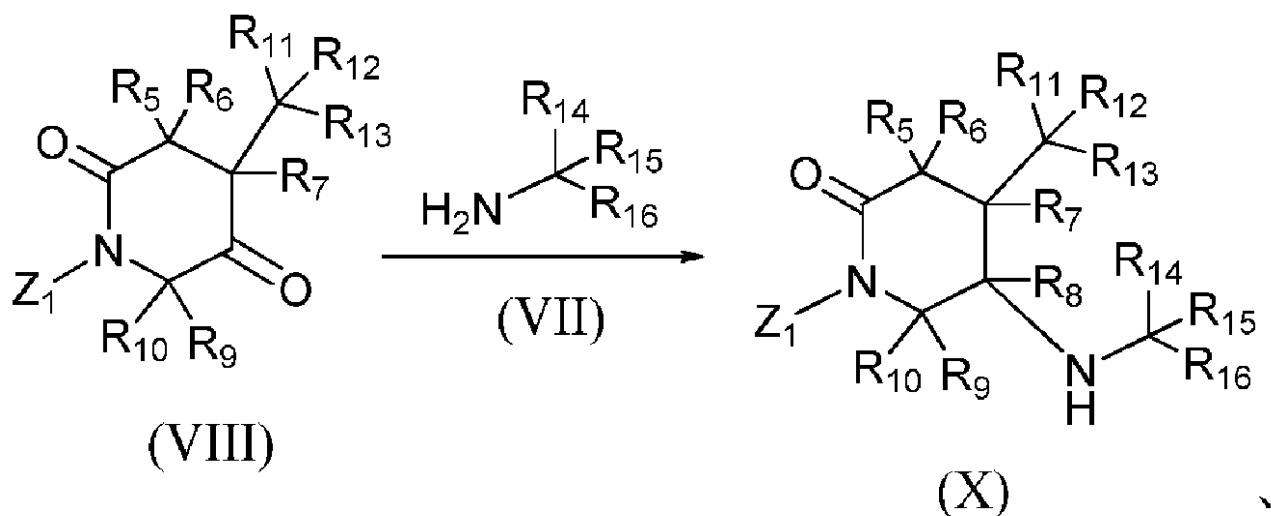
構造式 VII の化合物を与えるために、構造式 IX の化合物を、水または酸化重水素などの適切な溶媒中で、塩化水素または塩化重水素などの適切な酸と反応させる工程、

【化 4 4】



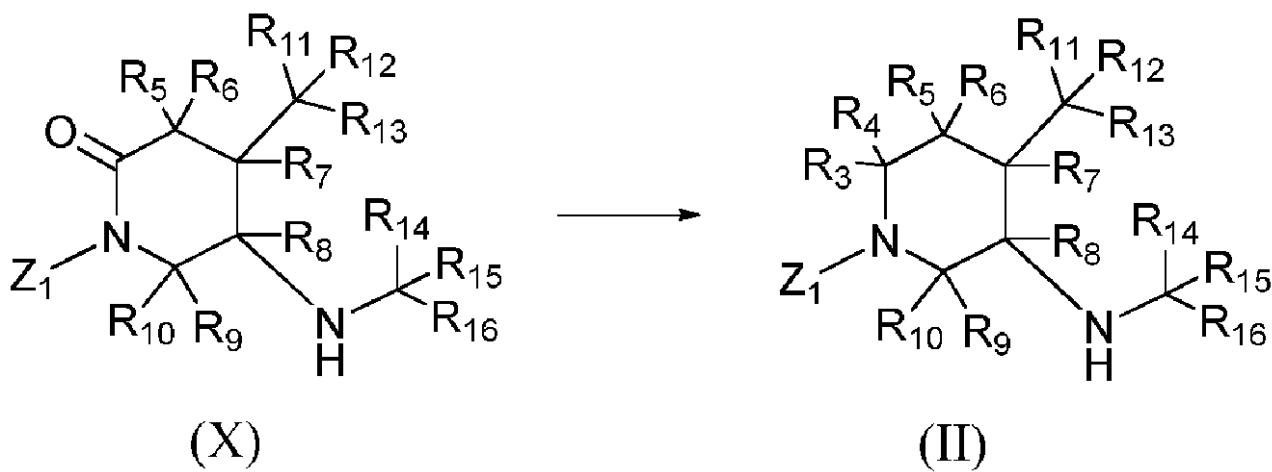
構造式Xの化合物を与えるために、構造式VIIIの化合物を、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ重水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤の存在下において、構造式VIIIの化合物と反応させる工程、

【化 4 5】



および、構造式IIの化合物を与えるために、構造式Xの化合物を、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で、水素化アルミニウムリチウムまたは重水素化リチウムアルミニウムなどの適切な還元剤と反応させる工程、

【化 4 6】

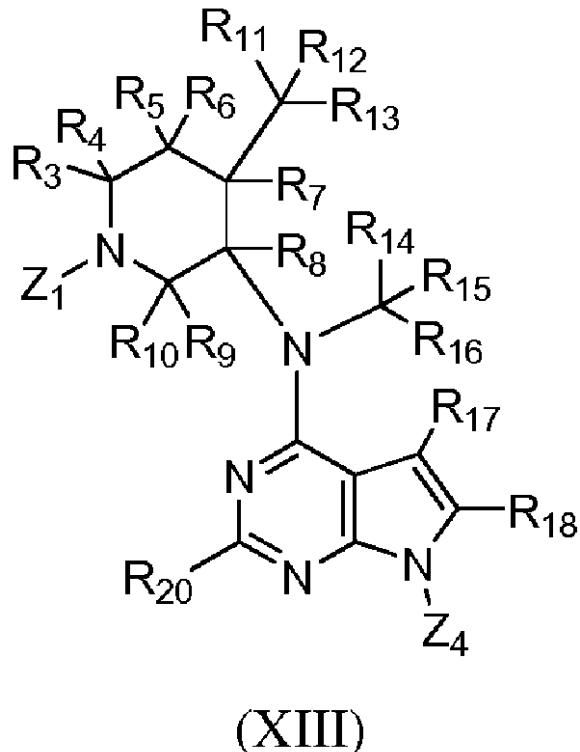


を含むことを特徴とする方法。

## 【請求項 27】

構造式 X III の化合物を調製する方法であって、

【化 4 7】



式中、

$Z_1$  および  $Z_4$  は、水素およびアミノ保護基からなる群から独立して選択され、

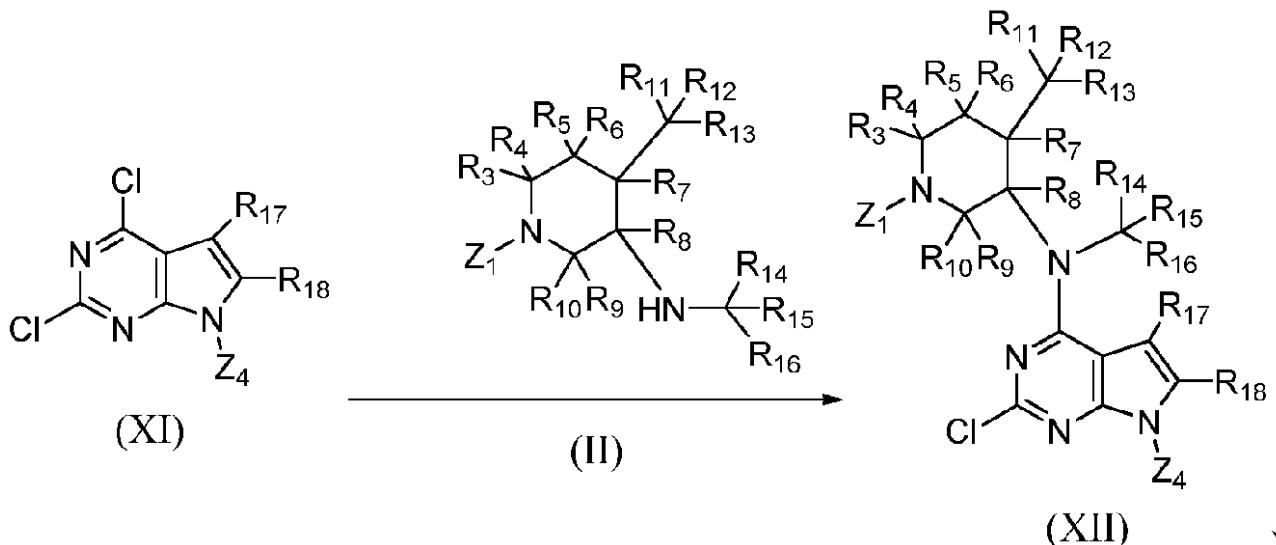
$R_{3-18}$  および  $R_{20}$  は、水素および重水素からなる群から独立して選択され、

$R_3$ - $R_{18}$ および $R_{20}$ の少なくとも1つは、重水素であり、

## 前記方法は、

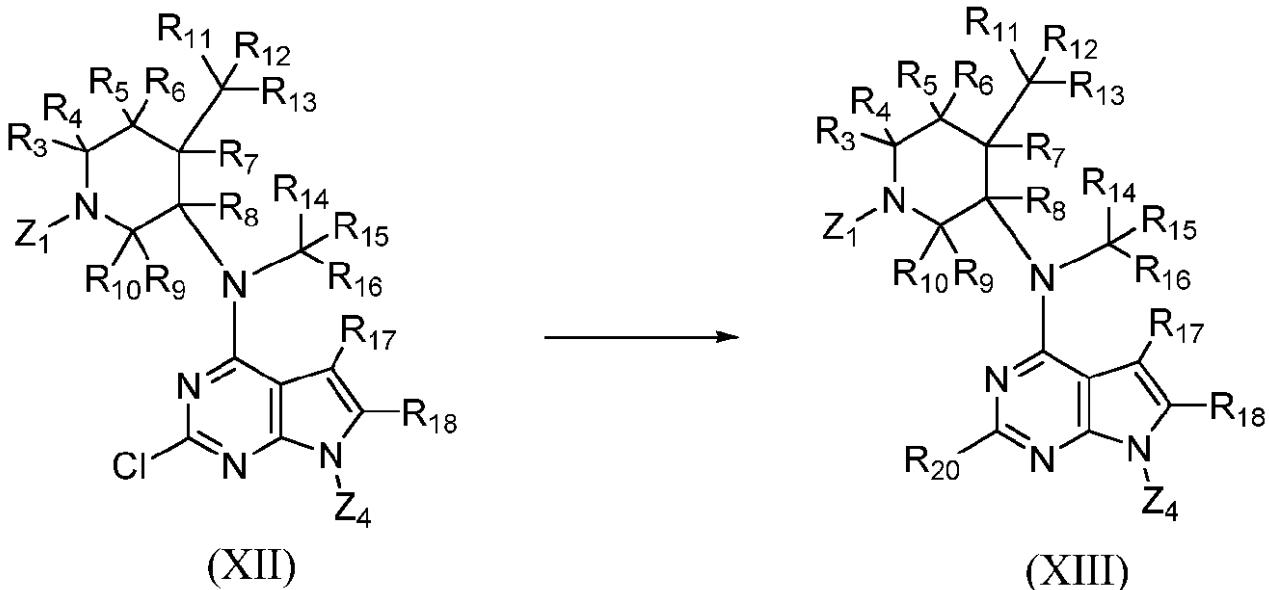
構造式 X-I の化合物を与えるために、構造式 X-I の化合物を、水とテトラヒドロフランの組み合わせなどの適切な溶媒中で、炭酸カリウムなどの適切な塩基の存在下において、構造式 I-II の化合物と反応させる工程、

【化 4 8】



および、構造式  $X\text{---I}\text{---I}$  の化合物を与えるために、構造式  $X\text{---I}$  の化合物を、水または酸化重水素およびメタノールまたは $d_4$ -メタノールの組み合わせなどの適切な溶媒中で、水素または重水素ガスなどの適切な還元剤および炭素上のパラジウムまたは炭素上の水酸化パラジウムなどの適切な触媒と反応させる工程、

【化 4 9】



を含むことを特徴とする方法。