

【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7月15日 (2010.7.15)

【公表番号】特表2009-539863(P2009-539863A)

【公表日】平成21年11月19日 (2009.11.19)

【年通号数】公開・登録公報2009-046

【出願番号】特願2009-514471(P2009-514471)

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/20 (2006.01)

A 6 1 P 25/26 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 471/04 1 0 7 Z

C 0 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/437

A 6 1 P 43/00 1 2 3

A 6 1 P 25/20

A 6 1 P 25/26

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/00

【手続補正書】

【提出日】平成22年5月27日 (2010.5.27)

【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

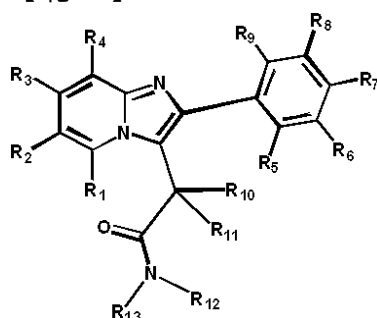
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1

【化 1】



式 1

[式中、

R₁、R₃、R₄、R₅、R₆、R₈、R₉、R₁₀ および R₁₁ は独立して、水素および重水素からなる群より選択され、

R₂、R₇、R₁₂ および R₁₃ は独立して、-CH₃、-CH₂D、-CHD₂、お

よび - C D₃ からなる群より選択される] の化合物、

但し、式 1 の化合物が少なくとも 1 つの重水素を含む条件であり、かつ

式 1 の化合物中の重水素の濃縮が少なくとも 1 % であるという条件である、

またはその単一エナンチオマー、(+) - エナンチオマーと (-) - エナンチオマーの混合物、90 重量 % またはそれ以上の (-) - エナンチオマーと 10 重量 % またはそれ以下の (+) - エナンチオマーの混合物、90 重量 % またはそれ以上の (+) - エナンチオマーと 10 重量 % またはそれ以下の (-) - エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物、またはその薬理的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

【請求項 2】

前記化合物が 90 質量 % またはそれ以上の前記化合物の (-) - エナンチオマーおよび 10 質量 % またはそれ以下の前記化合物の (+) - エナンチオマーを含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記化合物が 90 質量 % またはそれ以上の前記化合物の (+) - エナンチオマーおよび 10 質量 % またはそれ以下の前記化合物の (-) - エナンチオマーを含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記重水素濃縮が 1 % 以上である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記重水素濃縮が 10 % 以上である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

前記重水素濃縮が 20 % 以上である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

前記重水素濃縮が 50 % 以上である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記重水素濃縮が 70 % 以上である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記重水素濃縮が 80 % 以上である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

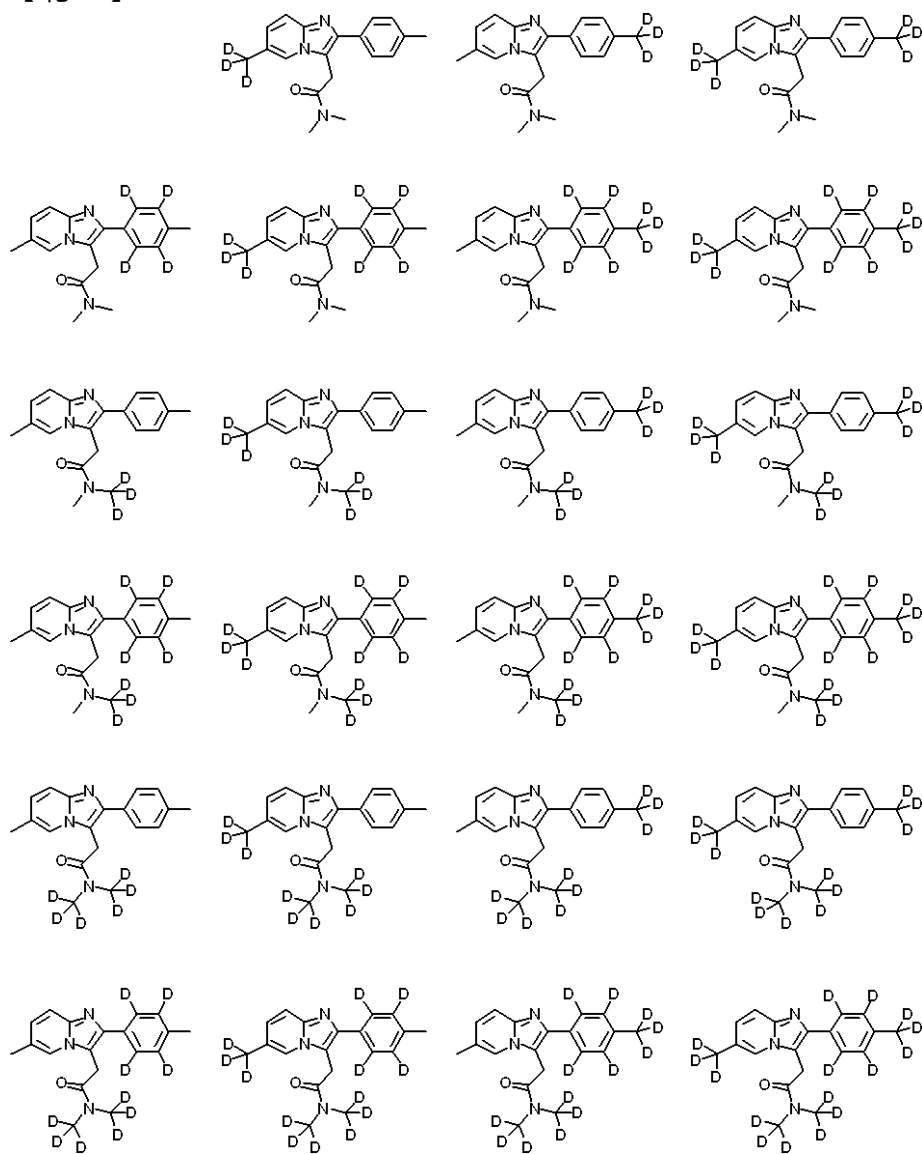
前記重水素濃縮が 90 % 以上である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

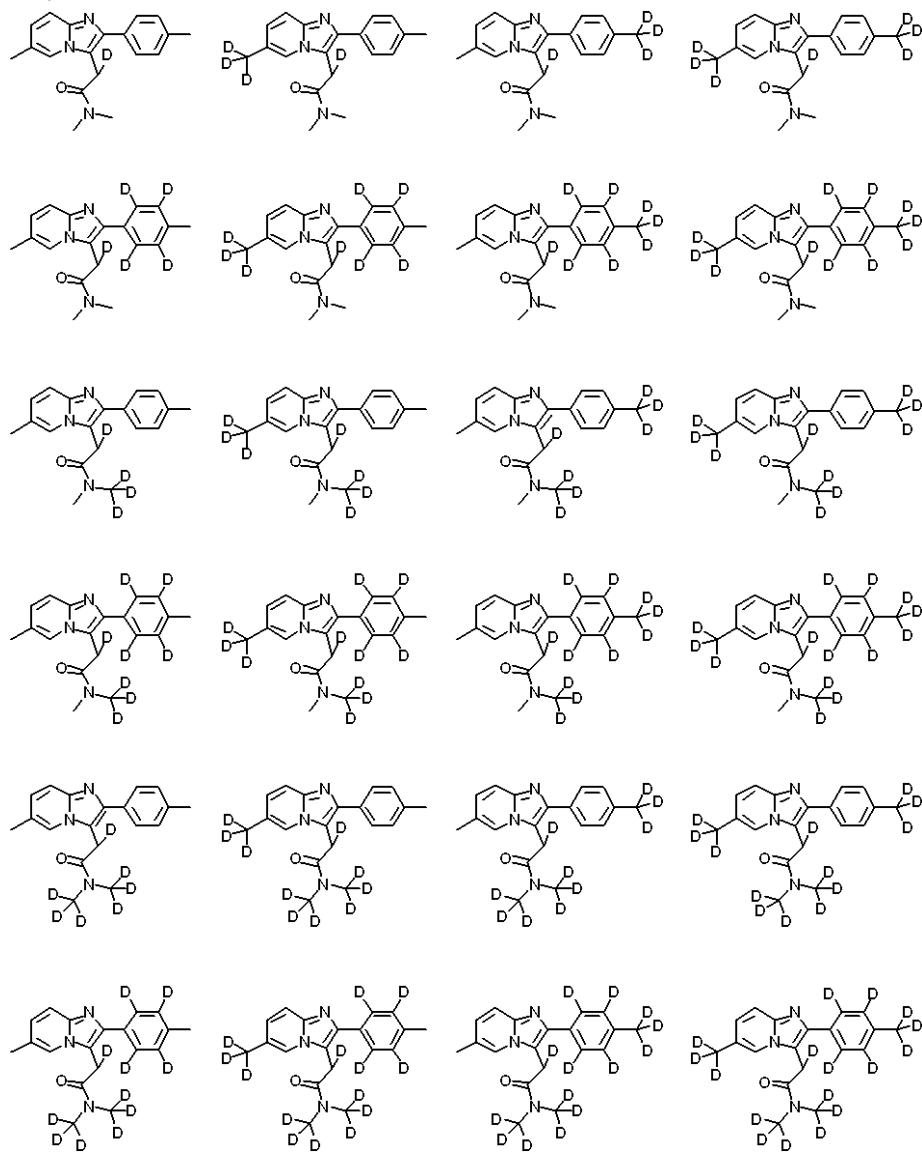
前記重水素濃縮が 95 % 以上である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

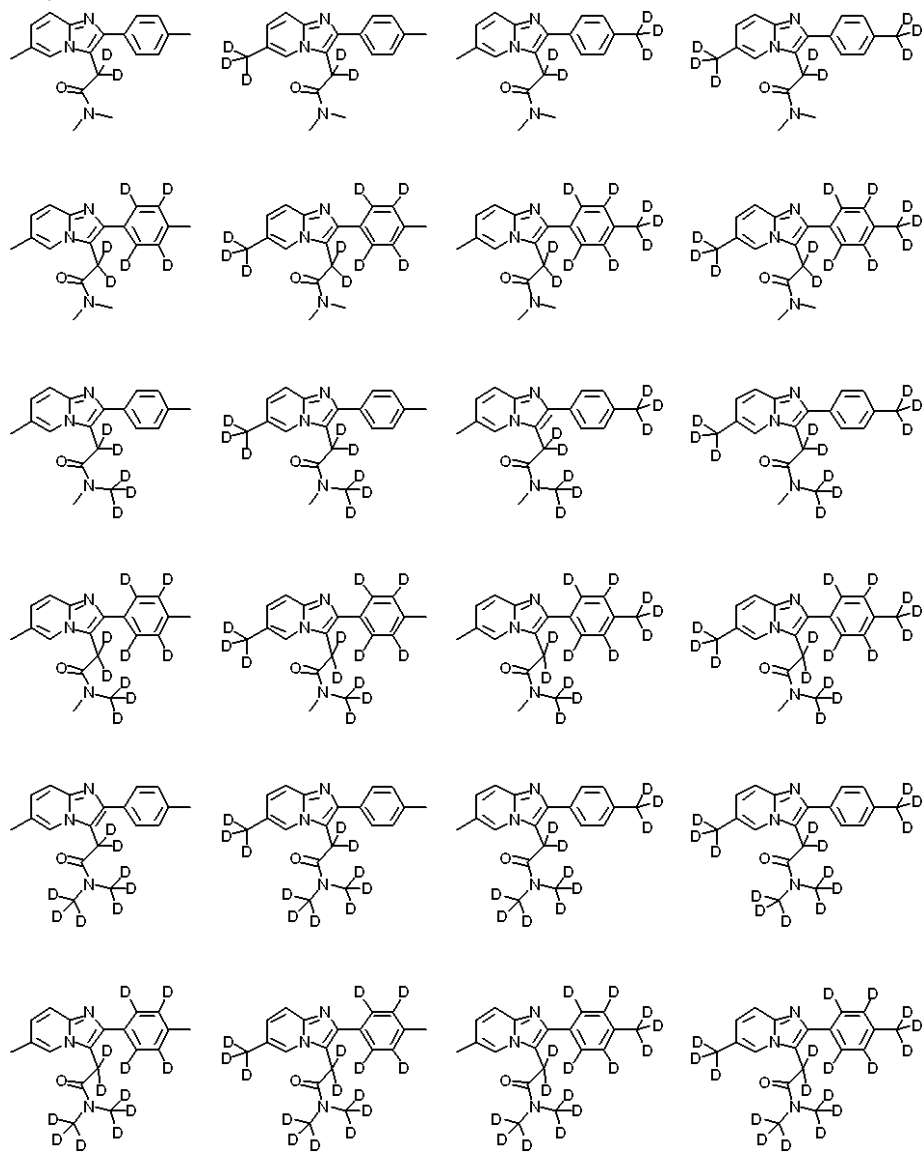
【化 2】



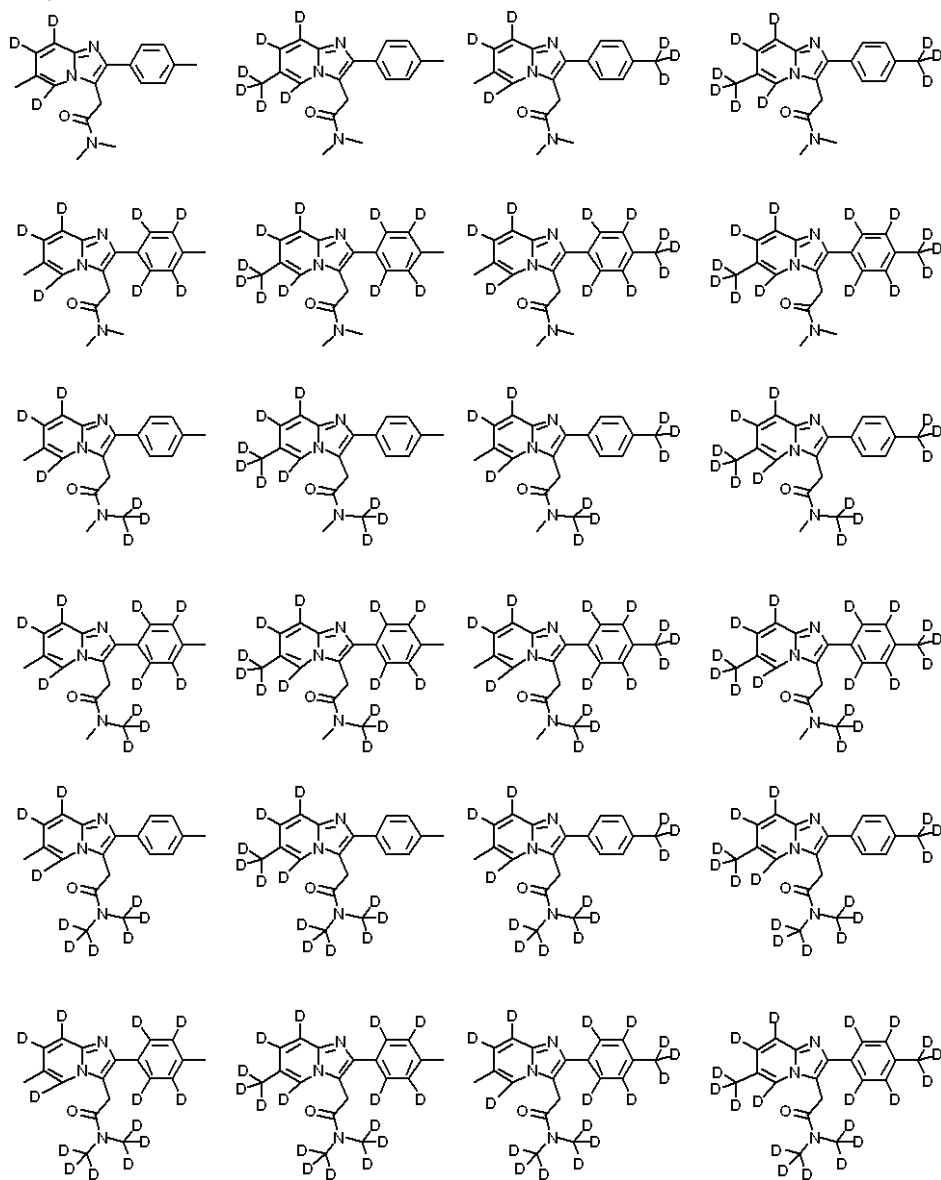
【化 3】



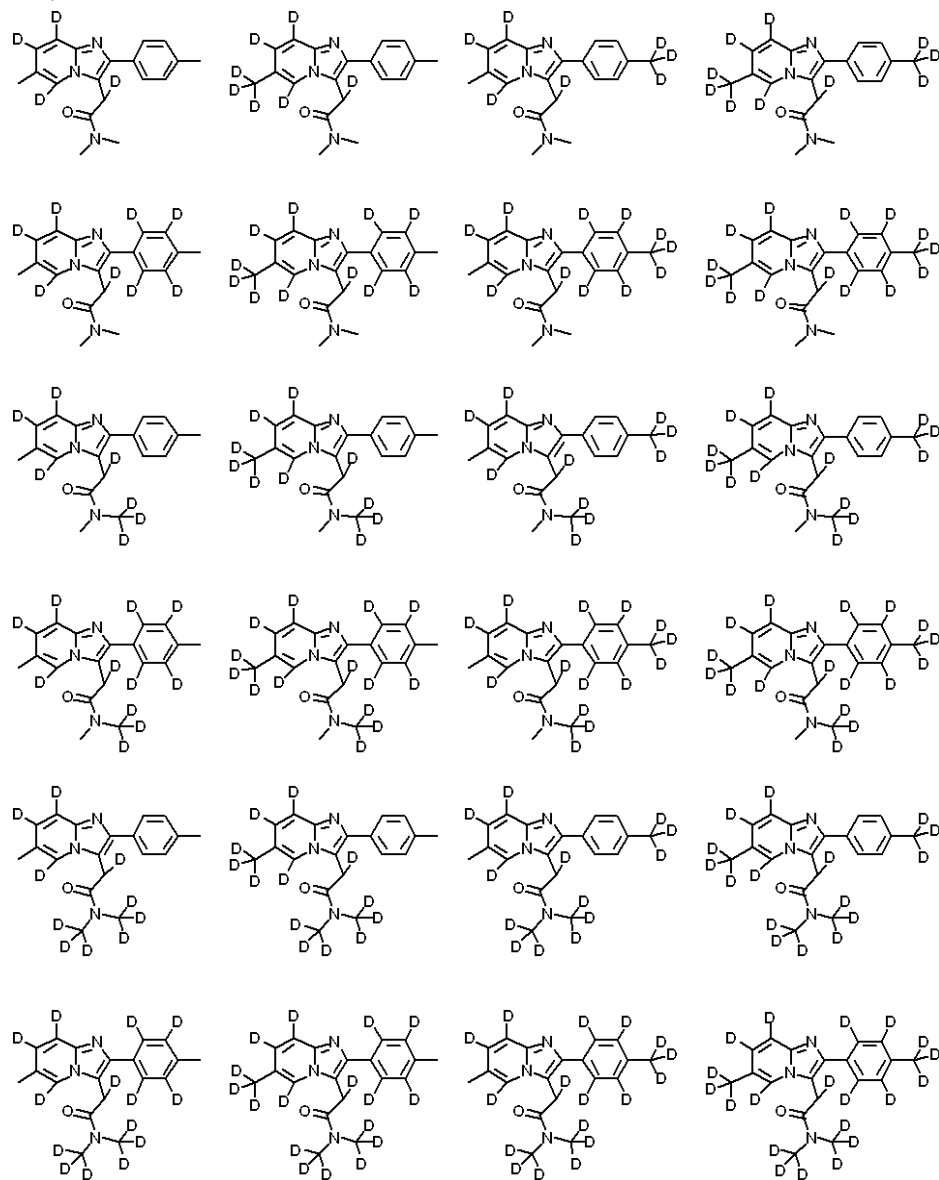
【化 4】



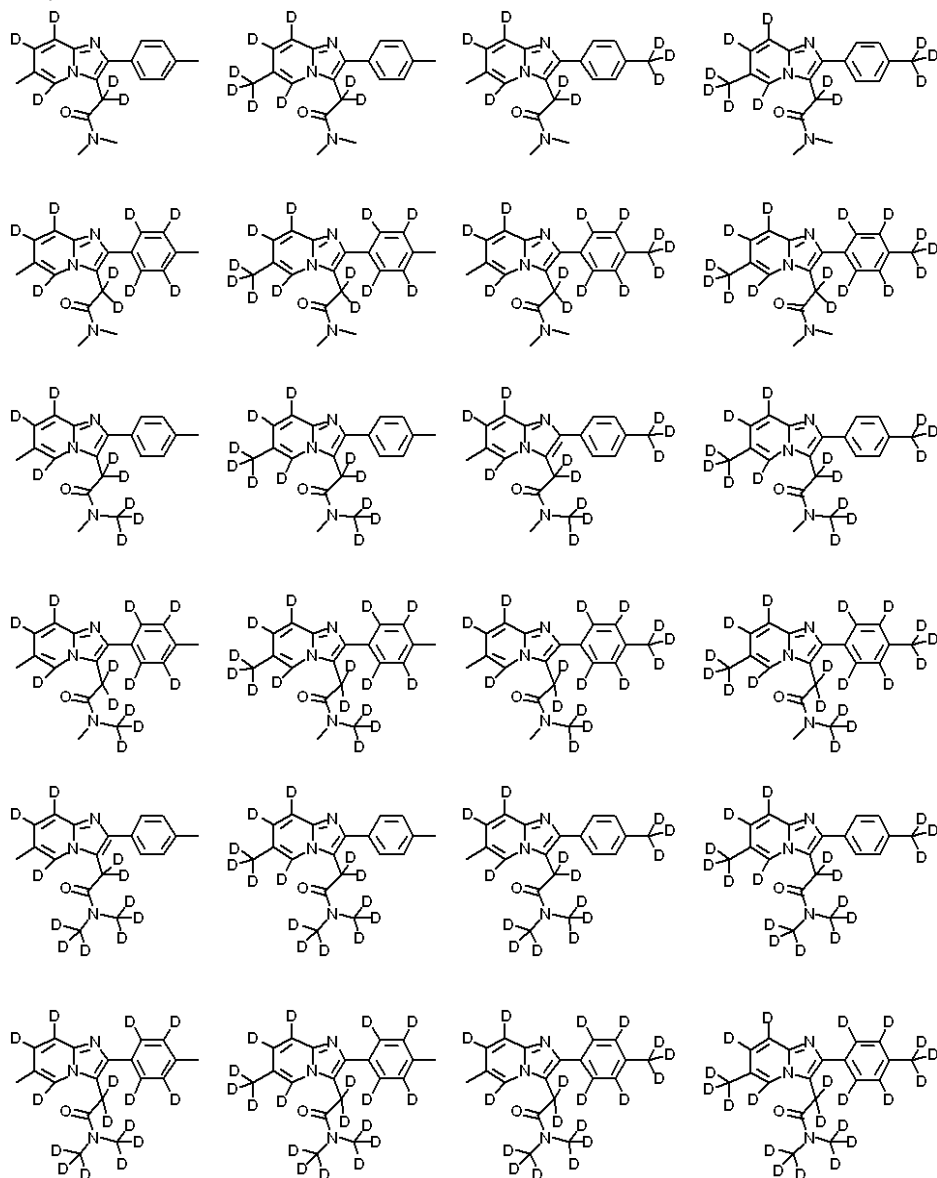
【化 5】



【化 6】



【化 7】

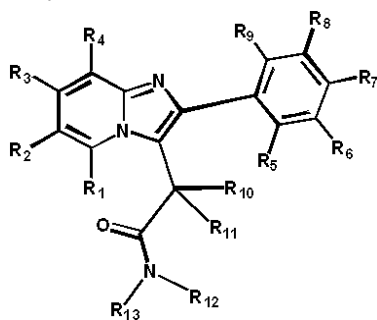


からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物、またはその単一エナンチオマー、(+) - エナンチオマーと (-) - エナンチオマーの混合物、90 重量%またはそれ以上の (-) - エナンチオマーと 10 重量%またはそれ以下の (+) - エナンチオマーの混合物、90 重量%またはそれ以上の (+) - エナンチオマーと 10 重量%またはそれ以下の (-) - エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物、またはその薬理的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

【請求項 13】

ベンゾジアゼピンレセプターが関与する疾患または状態を患っている哺乳動物を処置するための、非同位体的に濃縮された化合物と比較して、前記化合物またはその代謝物の血漿レベルにおける、個体間の偏差の減少に影響を与えるように、治療有効量の式 I

【化 8】



式 1

[式中

R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は独立して、水素および重水素からなる群より選択され、

R_2 、 R_7 、 R_{12} および R_{13} は独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 、および $-CD_3$ からなる群より選択される] の化合物、

但し、式 1 の化合物が少なくとも 1 つの重水素を含む条件であり、かつ

式 1 の化合物中の重水素の濃縮が少なくとも 1 % であるという条件である、

またはその単一エナンチオマー、(+) - エナンチオマーと (-) - エナンチオマーの混合物、90 重量 % またはそれ以上の (-) - エナンチオマーと 10 重量 % またはそれ以下の (+) - エナンチオマーの混合物、90 重量 % またはそれ以上の (+) - エナンチオマーと 10 重量 % またはそれ以下の (-) - エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物、またはその薬理的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを含む医薬組成物；

ここで、前記式 1 の化合物とは、(+) - エナンチオマーと (-) - エナンチオマーの混合物を示しているか、または前記式 1 の化合物は 90 重量 % またはそれ以上の (-) - エナンチオマーと 10 重量 % またはそれ以下の (+) - エナンチオマーの混合物、90 重量 % またはそれ以上の (+) - エナンチオマーと 10 重量 % またはそれ以下の (-) - エナンチオマーの混合物を含んでいる。

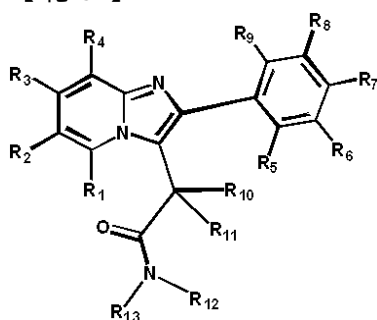
【請求項 14】

前記疾患または状態が、睡眠障害、不眠症、ナルコレプシー、睡眠時異常行動、下肢静止不能症候群、睡眠時無呼吸、レム睡眠行動障害、閉塞性睡眠時無呼吸、睡眠過剰、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非 24 時間睡眠覚醒症候群、夜驚症、夢遊病、睡眠病、ディソムニア、および催眠、抗不安または抗けいれん効果が有益である疾患、からなる群より選択される、請求項 13 に記載の 医薬組成物。

【請求項 15】

ベンゾジアゼピンレセプターが関与する疾患または状態を患っている哺乳動物を処置するための、非同位体的に濃縮された化合物と比較して、その用量ユニットあたりの前記化合物の平均血漿レベルの増加に影響を与えるように、治療有効量の式 1

【化 9】



式 1

[式中

R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は独立して、水素および重水素からなる群より選択され、

R_2 、 R_7 、 R_{12} および R_{13} は独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 、および $-CD_3$ からなる群より選択される] の化合物、

但し、式 1 の化合物が少なくとも 1 つの重水素を含む条件であり、かつ

式 1 の化合物中の重水素の濃縮が少なくとも 1 % であるという条件である、

またはその単一エナンチオマー、(+) - エナンチオマーと (-) - エナンチオマーの混合物、90 重量% またはそれ以上の (-) - エナンチオマーと 10 重量% またはそれ以下の (+) - エナンチオマーの混合物、90 重量% またはそれ以上の (+) - エナンチオマーと 10 重量% またはそれ以下の (-) - エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物、またはその薬理学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを含む 医薬組成物；

ここで、前記式 1 の化合物は、(+) - エナンチオマーと (-) - エナンチオマーの混合物を示すか、または前記式 1 の化合物が 90 重量% またはそれ以上の (-) - エナンチオマーと 10 重量% またはそれ以下の (+) - エナンチオマーの混合物、90 重量% またはそれ以上の (+) - エナンチオマーと 10 重量% またはそれ以下の (-) - エナンチオマーの混合物を含んでいる。

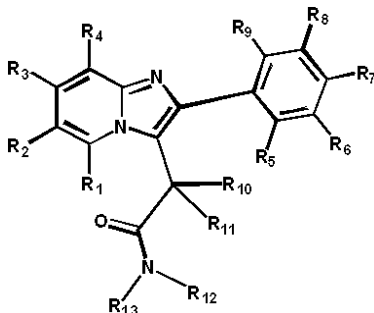
【請求項 16】

前記疾患または状態が、睡眠障害、不眠症、ナルコレプシー、睡眠時異常行動、下肢静止不能症候群、睡眠時無呼吸、レム睡眠行動障害、閉塞性睡眠時無呼吸、睡眠過剰、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非 24 時間睡眠覚醒症候群、夜驚症、夢遊病、睡眠病、ディソムニア、および催眠、抗不安または抗けいれん効果が有益である疾患、からなる群より選択される、請求項 15 に記載の 医薬組成物。

【請求項 17】

ベンゾジアゼピンレセプターが関与する疾患または状態を患っている哺乳動物を処置するための、非同位体的に濃縮された化合物と比較して、その用量ユニットあたりの少なくとも 1 つの代謝物の平均血漿レベルの減少に影響を与えるように、治療有効量の式 1

【化 10】



式 1

[式中、

R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は、独立して、水素および重水素からなる群より選択され、

R_2 、 R_7 、 R_{12} および R_{13} は独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 、および $-CD_3$ からなる群より選択される]

の化合物、

但し、式 1 の化合物が少なくとも 1 つの重水素を含む条件であり、かつ

式 1 の化合物中の重水素の濃縮が少なくとも 1 % であるという条件である、

またはその単一エナンチオマー、(+) - エナンチオマーと (-) - エナンチオマーの混合物、90 重量% またはそれ以上の (-) - エナンチオマーと 10 重量% またはそれ以下の (+) - エナンチオマーの混合物、90 重量% またはそれ以上の (+) - エナンチオマーと 10 重量% またはそれ以下の (-) - エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物、またはその薬理学的に許容可能な塩、溶媒和物ま

たはプロドラッグを投与することを含む医薬組成物；

ここで、前記式 1 の化合物は (+) - エナンチオマーと (-) - エナンチオマーの混合物を示すか、または前記式 1 の化合物が 90 重量% またはそれ以上の (-) - エナンチオマーと 10 重量% またはそれ以下の (+) - エナンチオマーの混合物、90 重量% またはそれ以上の (+) - エナンチオマーと 10 重量% またはそれ以下の (-) - エナンチオマーの混合物を含んでいる。

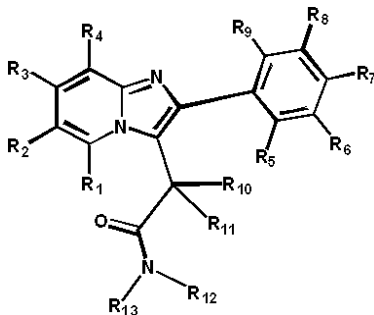
【請求項 18】

前記疾患または状態が、睡眠障害、不眠症、ナルコレプシー、睡眠時異常行動、下肢静止不能症候群、睡眠時無呼吸、レム睡眠行動障害、閉塞性睡眠時無呼吸、睡眠過剰、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非 24 時間睡眠覚醒症候群、夜驚症、夢遊病、睡眠病、ディソムニア、および催眠、抗不安または抗けいれん効果が有益である疾患、からなる群より選択される、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

ベンゾジアゼピンレセプターが関与する疾患または状態を患っている哺乳動物を処置するための、非同位体的に濃縮された化合物と比較して、その用量ユニットあたりの、哺乳動物対象中の少なくとも 1 つの多型的に発現したシトクロム P₄₅₀ アイソフォームにより代謝の減少に影響を与えるように、治療有効量の式 1

【化 11】



式 1

【式中

R₁、R₃、R₄、R₅、R₆、R₈、R₉、R₁₀ および R₁₁ は独立して、水素および重水素からなる群より選択され、

R₂、R₇、R₁₂ および R₁₃ は独立して、-CH₃、-CH₂D、-CHD₂、および -CD₃ からなる群より選択される】の化合物、

但し、式 1 の化合物が少なくとも 1 つの重水素を含む条件であり、かつ

式 1 の化合物中の重水素の濃縮が少なくとも 1% であるという条件である、

またはその単一エナンチオマー、(+) - エナンチオマーと (-) - エナンチオマーの混合物、90 重量% またはそれ以上の (-) - エナンチオマーと 10 重量% またはそれ以下の (+) - エナンチオマーの混合物、90 重量% またはそれ以上の (+) - エナンチオマーと 10 重量% またはそれ以下の (-) - エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物、またはその薬理学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを含む医薬組成物；

ここで、前記式 1 の化合物とは、(+) - エナンチオマーと (-) - エナンチオマーの混合物を表すか、または 90 重量% またはそれ以上の (-) - エナンチオマーと 10 重量% またはそれ以下の (+) - エナンチオマーの混合物、90 重量% またはそれ以上の (+) - エナンチオマーと 10 重量% またはそれ以下の (-) - エナンチオマーの混合物を含む。

【請求項 20】

前記疾患または状態が、睡眠障害、不眠症、ナルコレプシー、睡眠時異常行動、下肢静止不能症候群、睡眠時無呼吸、レム睡眠行動障害、閉塞性睡眠時無呼吸、睡眠過剰、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非 24 時間睡眠覚醒症候群、夜驚症、夢遊病、睡眠病、ディソムニア、および催眠、抗不安または抗けいれん効果が有益である疾患、からなる

群より選択される、請求項 19 に記載の医薬組成物。

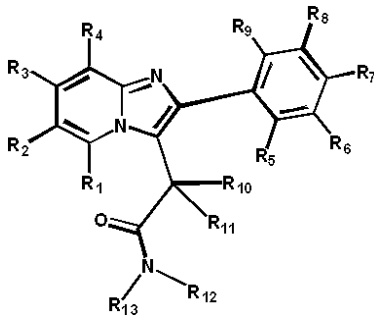
【請求項 21】

前記シトクロム P₄₅₀ アイソフォームが、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 および CYP2D6 からなる群より選択される、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

ベンゾジアゼピンレセプターが関与する疾患または状態を患っている哺乳動物を処置するための、非同位体的に濃縮された化合物と比較して、その用量ユニットあたりの、哺乳動物対象中の少なくとも 1 つのシトクロム P₄₅₀ アイソフォームの阻害の減少に影響を与えるように、治療有効量の式 1

【化 12】



式 1

[式中、

R₁、R₃、R₄、R₅、R₆、R₈、R₉、R₁₀ および R₁₁ は独立して、水素および重水素からなる群より選択され、

R₂、R₇、R₁₂ および R₁₃ は独立して、-CH₃、-CH₂D、-CHD₂、および -CD₃ からなる群より選択される] の化合物、

但し、式 1 の化合物が少なくとも 1 つの重水素を含む条件であり、かつ

式 1 の化合物中の重水素の濃縮が少なくとも 1 % であるという条件である、

またはその単一エナンチオマー、(+) - エナンチオマーと (-) - エナンチオマーの混合物、90 重量% またはそれ以上の (-) - エナンチオマーと 10 重量% またはそれ以下の (+) - エナンチオマーの混合物、90 重量% またはそれ以上の (+) - エナンチオマーと 10 重量% またはそれ以下の (-) - エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物、またはその薬理的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与することを含む医薬組成物；

ここで、前記式 1 の化合物は、(+) - エナンチオマーと (-) - エナンチオマーの混合物を示すか、または 90 重量% またはそれ以上の (-) - エナンチオマーと 10 重量% またはそれ以下の (+) - エナンチオマーの混合物、90 重量% またはそれ以上の (+) - エナンチオマーと 10 重量% またはそれ以下の (-) - エナンチオマーの混合物 を含有する。

【請求項 23】

前記疾患または状態が、睡眠障害、不眠症、ナルコレプシー、睡眠時異常行動、下肢静止不能症候群、睡眠時無呼吸、レム睡眠行動障害、閉塞性睡眠時無呼吸、睡眠過剰、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非 24 時間睡眠覚醒症候群、夜驚症、夢遊病、睡眠病、ディソムニア、および催眠、抗不安または抗けいれん効果が有益である疾患、からなる群より選択される、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

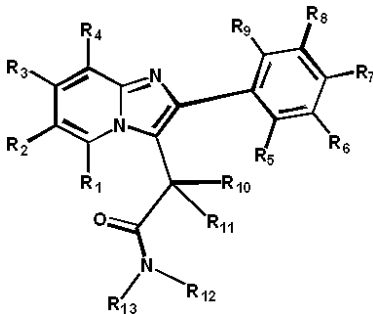
前記シトクロム P₄₅₀ アイソフォームが、CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A5P1、CYP3A5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1

、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46およびCYP51からなる群より選択される、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項25】

ベンゾジアゼピンレセプターが関与する疾患または状態を患っている哺乳動物を処置するための、非同位体的に濃縮された化合物と比較して、その用量ユニットあたりの、前記哺乳動物対象における処置の間の、臨床効果の改善を導くように、治療有効量の、下記構造を有する式1

【化13】



式1

[式中

R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は独立して、水素および重水素からなる群より選択され、

R_2 、 R_7 、 R_{12} および R_{13} は独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 、および $-CD_3$ からなる群より選択される]の化合物、

但し、式1の化合物が少なくとも1つの重水素を含む条件であり、かつ

式1の化合物中の重水素の濃縮が少なくとも1%であるという条件である、

またはその単一エナンチオマー、(+) - エナンチオマーと(-) - エナンチオマーの混合物、90重量%またはそれ以上の(-) - エナンチオマーと10重量%またはそれ以下の(+) - エナンチオマーの混合物、90重量%またはそれ以上の(+) - エナンチオマーと10重量%またはそれ以下の(-) - エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物、または薬理的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを含む医薬組成物；

ここで前記式1の化合物は、(+) - エナンチオマーと(-) - エナンチオマーの混合物を示すか、または前記式1の化合物は90重量%またはそれ以上の(-) - エナンチオマーと10重量%またはそれ以下の(+) - エナンチオマーの混合物、90重量%またはそれ以上の(+) - エナンチオマーと10重量%またはそれ以下の(-) - エナンチオマーの混合物を含むる。

【請求項26】

前記疾患または状態が、睡眠障害、不眠症、ナルコレプシー、睡眠時異常行動、下肢静止不能症候群、睡眠時無呼吸、レム睡眠行動障害、閉塞性睡眠時無呼吸、睡眠過剰、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非24時間睡眠覚醒症候群、夜驚症、夢遊病、睡眠病、ディソムニア、および催眠、抗不安または抗けいれん効果が有益である疾患、からなる群より選択される、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項27】

治療有効量の、請求項1に記載の化合物、または請求項1に記載の化合物の(-) - エナンチオマー、または請求項1に記載の化合物の(+) - エナンチオマー、またはその薬理的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを、薬理的に許容可能な担体または賦形剤と一緒に含む、医薬組成物。

【請求項28】

前記組成物が、好適な経口、非経口または静脈注入投与である、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記経口投与が、錠剤またはカプセルを投与することを含むことを特徴とする請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

請求項 1 の前記化合物を、一日総量 0.1 ミリグラム ~ 100 ミリグラム の用量で投与する、請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

前記化合物が、90 重量%またはそれ以上の前記化合物の (-) - エナンチオマーおよび 10 重量%またはそれより少ない前記化合物の (+) - エナンチオマーを含む、請求項 12 に記載の化合物。

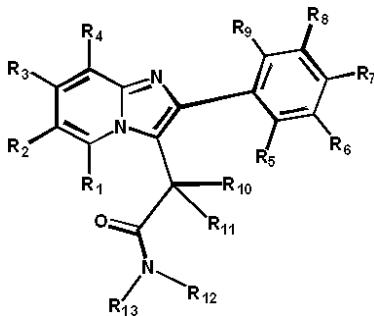
【請求項 32】

前記化合物が、90 重量%またはそれ以上の前記化合物の (+) - エナンチオマーおよび 10 重量%またはそれより少ない前記化合物の (-) - エナンチオマーを含む、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 33】

ベンゾジアゼピンレセプターが関与する疾患または状態を患っている哺乳動物を処置するための、治療有効量の式 1

【化 14】



式 1

[式中、

R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は独立して、水素および重水素からなる群より選択され、

R_2 、 R_7 、 R_{12} および R_{13} は独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 、および $-CD_3$ からなる群より選択される] の化合物、

但し、式 1 の化合物が少なくとも 1 つの重水素を含む条件であり、かつ

式 1 の化合物中の重水素の濃縮が少なくとも 1 % であるという条件である、

またはその単一エナンチオマー、(+) - エナンチオマーと (-) - エナンチオマーの混合物、90 重量%またはそれ以上の (-) - エナンチオマーと 10 重量%またはそれ以下の (+) - エナンチオマーの混合物、90 重量%またはそれ以上の (+) - エナンチオマーと 10 重量%またはそれ以下の (-) - エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物、またはその薬理学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを含む医薬組成物；

ここで、前記式 1 の化合物は (+) - エナンチオマーと (-) - エナンチオマーの混合物を示すか、または前記式 1 の化合物は 90 重量%またはそれ以上の (-) - エナンチオマーと 10 重量%またはそれ以下の (+) - エナンチオマーの混合物、90 重量%またはそれ以上の (+) - エナンチオマーと 10 重量%またはそれ以下の (-) - エナンチオマーの混合物を含有している。