

【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12月9日 (2010.12.9)

【公表番号】特表2010-507585(P2010-507585A)

【公表日】平成22年3月11日 (2010.3.11)

【年通号数】公開・登録公報2010-010

【出願番号】特願2009-533572(P2009-533572)

【国際特許分類】

C 0 7 D 209/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/4045 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 209/14 C S P

A 6 1 K 31/4045

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/48

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/06

A 6 1 P 43/00 1 0 5

【手続補正書】

【提出日】平成22年10月18日 (2010.10.18)

【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

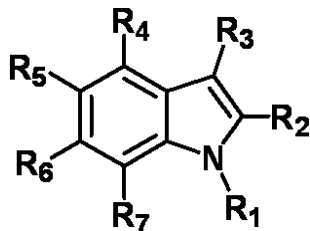
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 I を有する化合物、

【化 1】



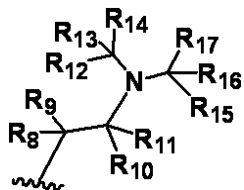
(I)

またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグであって、

式中、

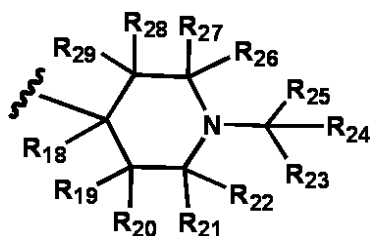
R_3 は、

【化 2】



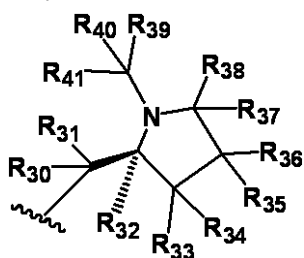
、

【化 3】



、および

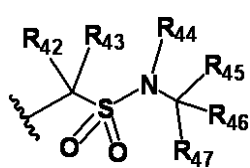
【化 4】



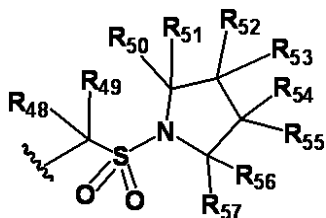
から構成される群から選択され、

R_5 は、

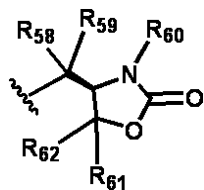
【化 5】



【化 6】

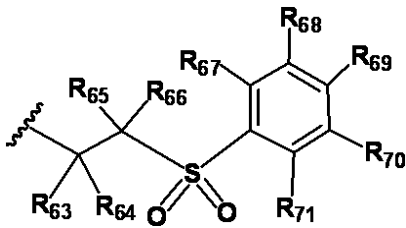


【化 7】



および

【化 8】



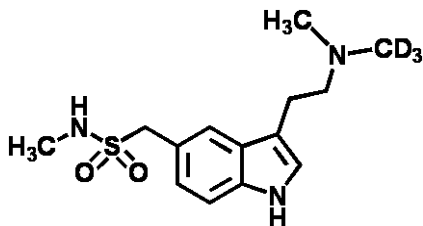
から構成される群から選択され、

R₁、R₂、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈、R₃₉、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄、R₅₅、R₅₆、R₅₇、R₅₈、R₅₉、R₆₀、R₆₁、R₆₂、R₆₃、R₆₄、R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀、および R₇₁ が、水素および重水素から構成される群より独立して選択される化合物；

但し、R₁、R₂、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈、R₃₉、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄、R₅₅、R₅₆、R₅₇、R₅₈、R₅₉、R₆₀、R₆₁、R₆₂、R₆₃、R₆₄、R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀、および R₇₁ のうちの少なくとも 1 つが重水素であって、

構造式 I を有する化合物が

【化 9】

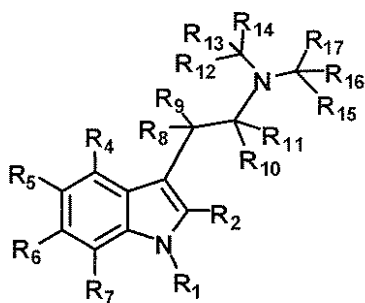


であることはない。

【請求項 2】

構造式 II を有する化合物、

【化 10】

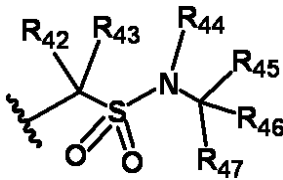


(II)

またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグであって、

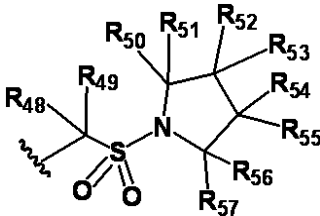
式中、R₅ は、

【化 1 1】



および

【化 1 2】



から構成される群から選択され、

R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{56} 、および R_{57} は独立して、水素および重水素から構成される群から選択され、

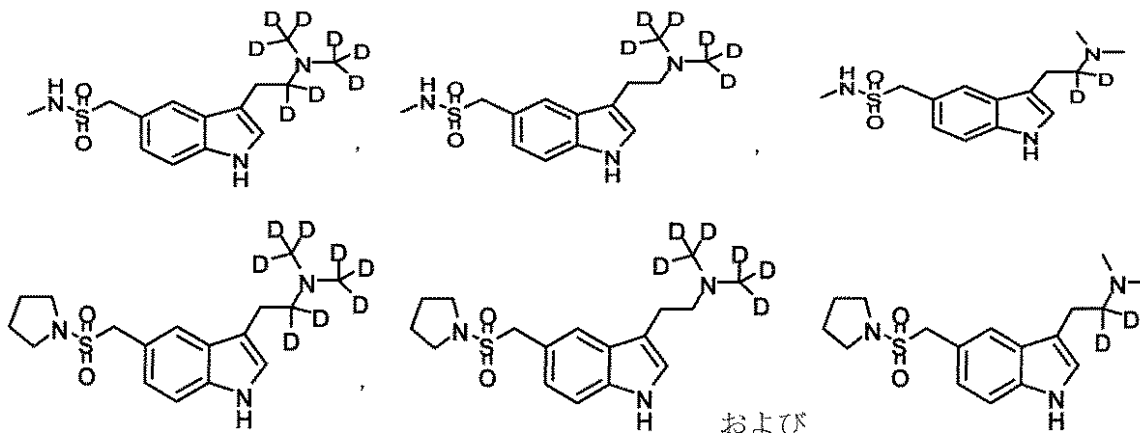
R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} はそれぞれ重水素であるか、 R_{10} および R_{11} がそれぞれ水素であって、かつ R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} がそれぞれ重水素であるか、または R_{10} および R_{11} がそれぞれ重水素であって、かつ R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} がそれぞれ水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} がそれぞれ少なくとも 50 % の重水素濃縮を有するか、 R_{10} および R_{11} がそれぞれ水素であって、かつ R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} がそれぞれ少なくとも 50 % の重水素濃縮を有するか、または R_{10} および R_{11} がそれぞれ少なくとも 50 % の重水素濃縮を有し、かつ R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} がそれぞれ水素である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

【化 1 3】



および

から構成される群から選択される化合物、

またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグである、請求項 1 に記載

の化合物。

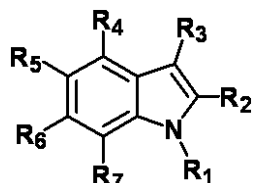
【請求項 5】

前記重水素のそれぞれは、少なくとも 50% の重水素濃縮を有する、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

構造式 I I I を有する化合物、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグと共に、医薬上許容し得る担体を含む医薬組成物であって、

【化 1 4】

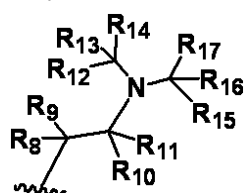


(I I I)

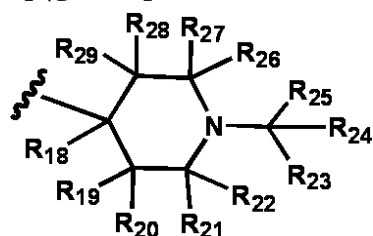
式中、

R₃ は、

【化 1 5】

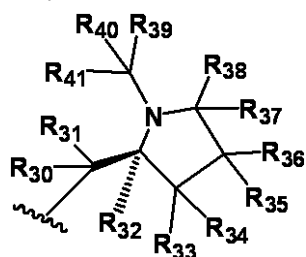


【化 1 6】



および

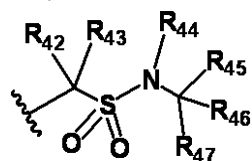
【化 1 7】



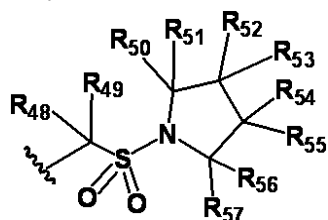
から構成される群から選択され、

R₅ は、

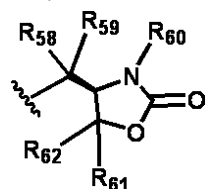
【化 1 8】



【化 19】

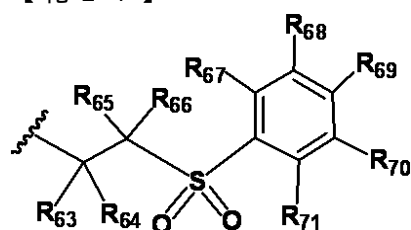


【化 20】



および

【化 21】



から構成される群から選択され、

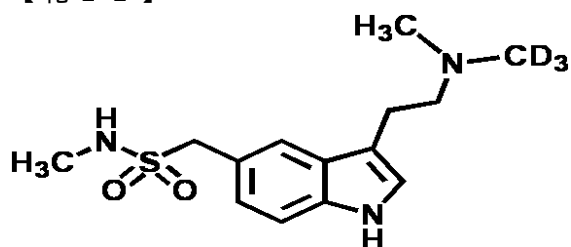
R₁、R₂、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈、R₃₉、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄、R₅₅、R₅₆、R₅₇、R₅₈、R₅₉、R₆₀、R₆₁、R₆₂、R₆₃、R₆₄、R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀、および R₇₁ が、水素および重水素から構成される群から独立して選択される医薬組成物；

但し、R₁、R₂、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈、R₃₉、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄、R₅₅、R₅₆、R₅₇、R₅₈、R₅₉、R₆₀、R₆₁、R₆₂、R₆₃、R₆₄、R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀、および R₇₁ のうちの少なくとも 1 つが重水素である。

【請求項 7】

前記化合物は、

【化 22】

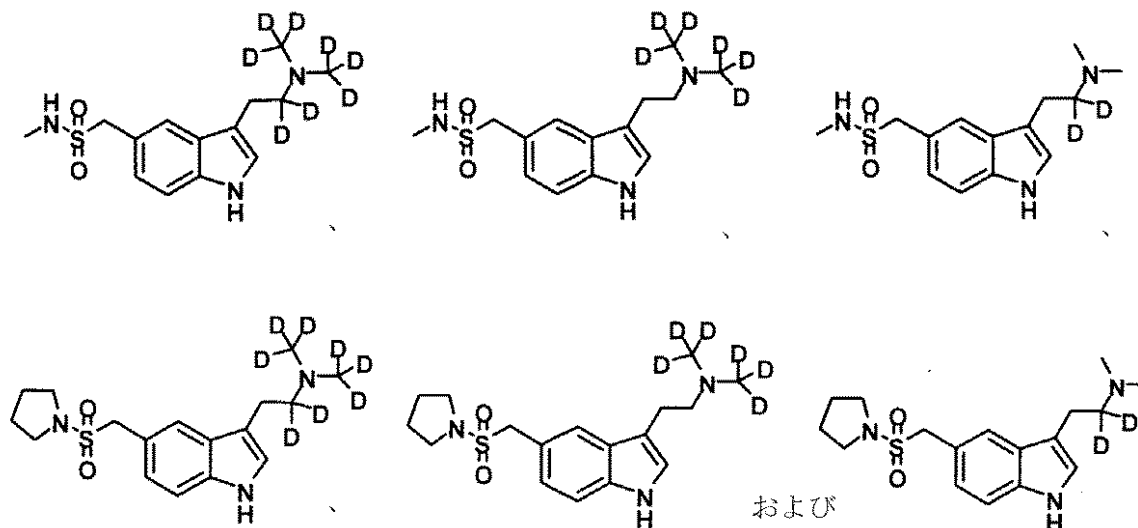


であることはない、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記化合物は、

【化 2 3】



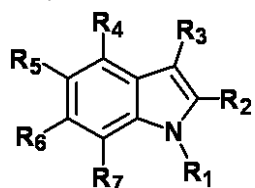
から構成される群から選択される、

またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグである、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

頭痛、運動障害、うつ病、および不安症から構成される群から選択される疾患を治療するための、構造式 I I I

【化 2 4】

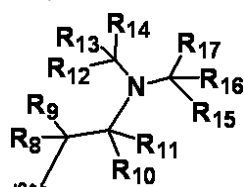


(I I I)

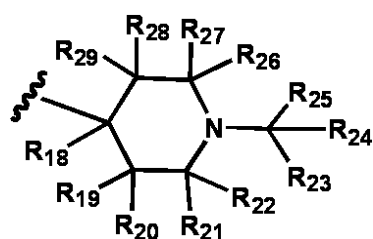
[式中、

R₃ は、

【化 2 5】

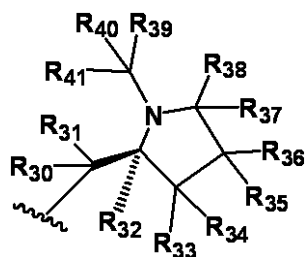


【化 2 6】



および

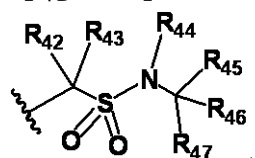
【化 2 7】



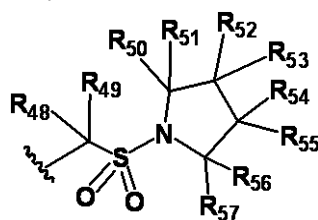
から構成される群から選択され、

R₅ は、

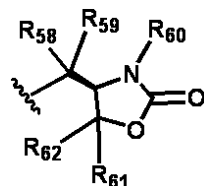
【化 2 8】



【化 2 9】

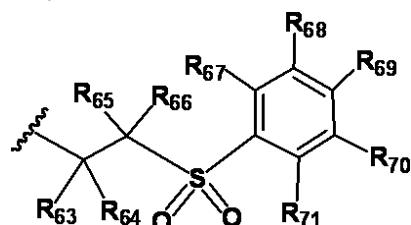


【化 3 0】



および

【化 3 1】



から構成される群から選択され、

R₁、R₂、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈、R₃₉、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄、R₅₅、R₅₆、R₅₇、R₅₈、R₅₉、R₆₀、R₆₁、R₆₂、R₆₃、R₆₄、R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀、および R₇₁ は、水素および重水素から構成される群から独立して選択される]

を有する化合物、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグの治療有効量を含む医薬組成物；

但し、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{56} 、 R_{57} 、 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{62} 、 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{70} 、および R_{71} のうちの少なくとも1つが重水素である。

【請求項10】

前記疾患は片頭痛である、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記化合物は、以下の特性のうちの少なくとも1つを有する、請求項9に記載の医薬組成物；

a) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、前記化合物またはその代謝産物の血漿レベルでの個人間の差異が減少する、

b) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの前記化合物の平均血漿レベルが増大する、

c) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの前記化合物の少なくとも1つの代謝産物の平均血漿レベルが減少する、および

d) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、前記対象の処置中に、その投与量単位当たりの臨床効果が改善される。

【請求項12】

前記化合物は、以下の特性のうちの少なくとも2つを有する、請求項9に記載の医薬組成物；

a) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、前記化合物またはその代謝産物の血漿レベルでの個人間の変動が減少する、

b) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの前記化合物の平均血漿レベルが増大する、

c) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの前記化合物の少なくとも1つの代謝産物の平均血漿レベルが減少する、および

d) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、前記対象の処置中に、その投与量単位当たりの臨床効果が改善される。

【請求項13】

前記化合物は、前記同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの前記対象における少なくとも1つの多形的に発現されたシトクロム P_{450} アイソフォームによる代謝が減少する、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記シトクロム P_{450} アイソフォームが、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、およびCYP2D6から構成される群から選択される、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記化合物は、前記同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの前記対象における少なくとも1つのシトクロム P_{450} またはモノアミンオキシダーゼアイソフォームの阻害が減少することを特徴とする、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項16】

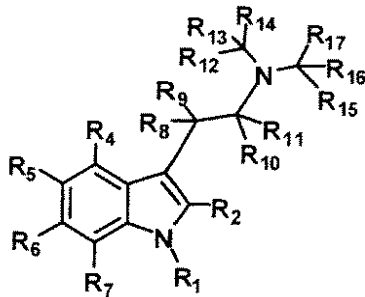
前記シトクロム P_{450} アイソフォームまたはモノアミンオキシダーゼアイソフォームが、CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A5P1、CYP3A5P2、CYP3A7、CYP4A

11、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、およびMAO_Bから構成される群から選択される、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記化合物は、構造式IIを有するか、

【化32】

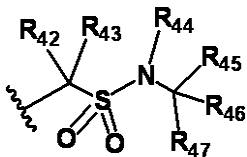


(II)

またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグであって、式中

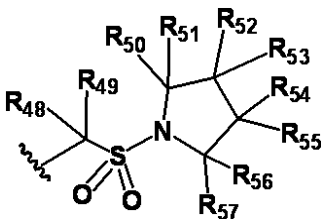
R₅は

【化33】



および

【化34】



から構成される群から選択され、

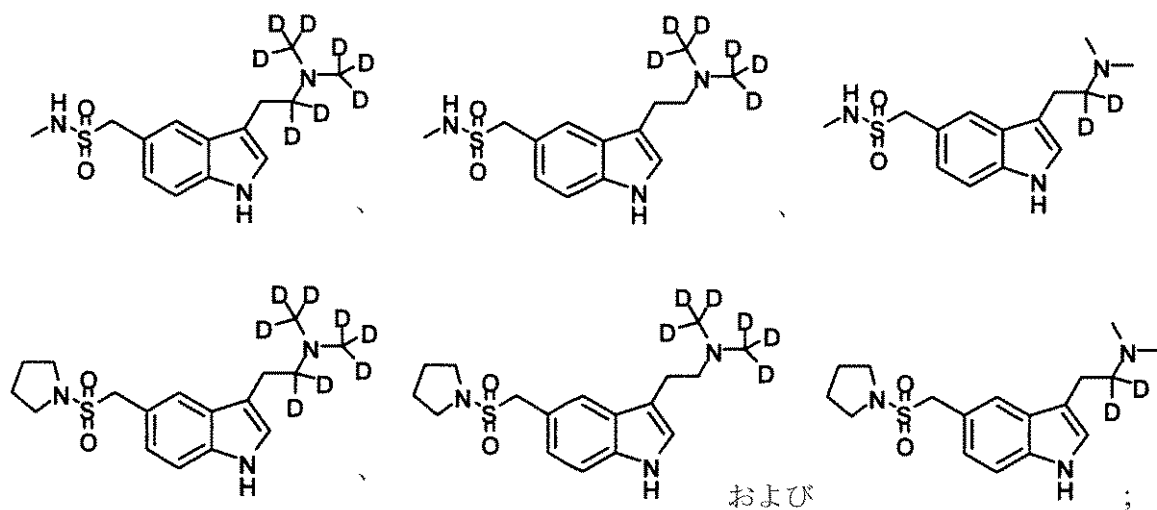
R₁、R₂、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄、R₅₅、R₅₆、およびR₅₇は、水素および重水素から構成される群から独立して選択され、

R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、およびR₁₇がそれぞれ重水素であるか、R₁₀およびR₁₁がそれぞれ水素であって、かつR₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、およびR₁₇がそれぞれ重水素であるか、またはR₁₀およびR₁₁がそれぞれ重水素であって、かつR₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、およびR₁₇がそれぞれ水素である、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記化合物は、

【化 3 5】



から構成される群から選択される化合物、
 またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグである、請求項 9 に記載
 の医薬組成物。