

【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2012-503010(P2012-503010A)

【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2011-527995(P2011-527995)

【国際特許分類】

C 07 D 455/06 (2006.01)
 A 61 K 31/4745 (2006.01)
 A 61 P 25/00 (2006.01)
 A 61 P 25/14 (2006.01)
 A 61 K 45/00 (2006.01)
 A 61 P 43/00 (2006.01)
 A 61 K 31/5513 (2006.01)
 A 61 K 31/454 (2006.01)

【F I】

C 07 D 455/06 C S P
 A 61 K 31/4745
 A 61 P 25/00
 A 61 P 25/14
 A 61 K 45/00
 A 61 P 43/00 1 1 1
 A 61 K 31/5513
 A 61 K 31/454
 A 61 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成24年9月14日(2012.9.14)

【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

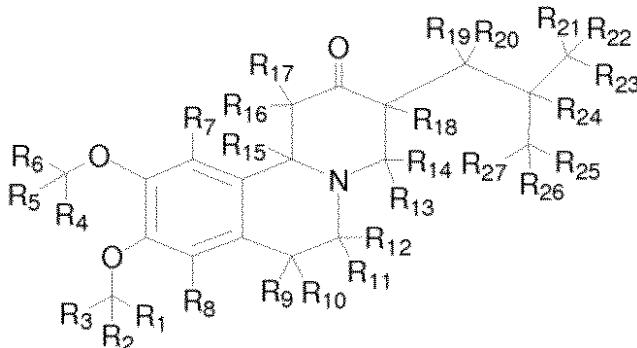
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造式Iの化合物

【化1】



またはその塩であって、式中、

$R_1 \sim R_{27}$ は、独立して水素および重水素より成る群から選択され、
 $R_1 \sim R_{27}$ のうちの少なくとも 1 つは重水素である、化合物またはその塩。

【請求項 2】

$R_1 \sim R_{27}$ のうちの少なくとも 1 つが、独立して約 10 % 以上の重水素濃縮を有する、
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

$R_1 \sim R_{27}$ のうちの少なくとも 1 つが、独立して約 50 % 以上の重水素濃縮を有する、
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

$R_1 \sim R_{27}$ のうちの少なくとも 1 つが、独立して約 90 % 以上の重水素濃縮を有する、
請求項 1 に記載の化合物。

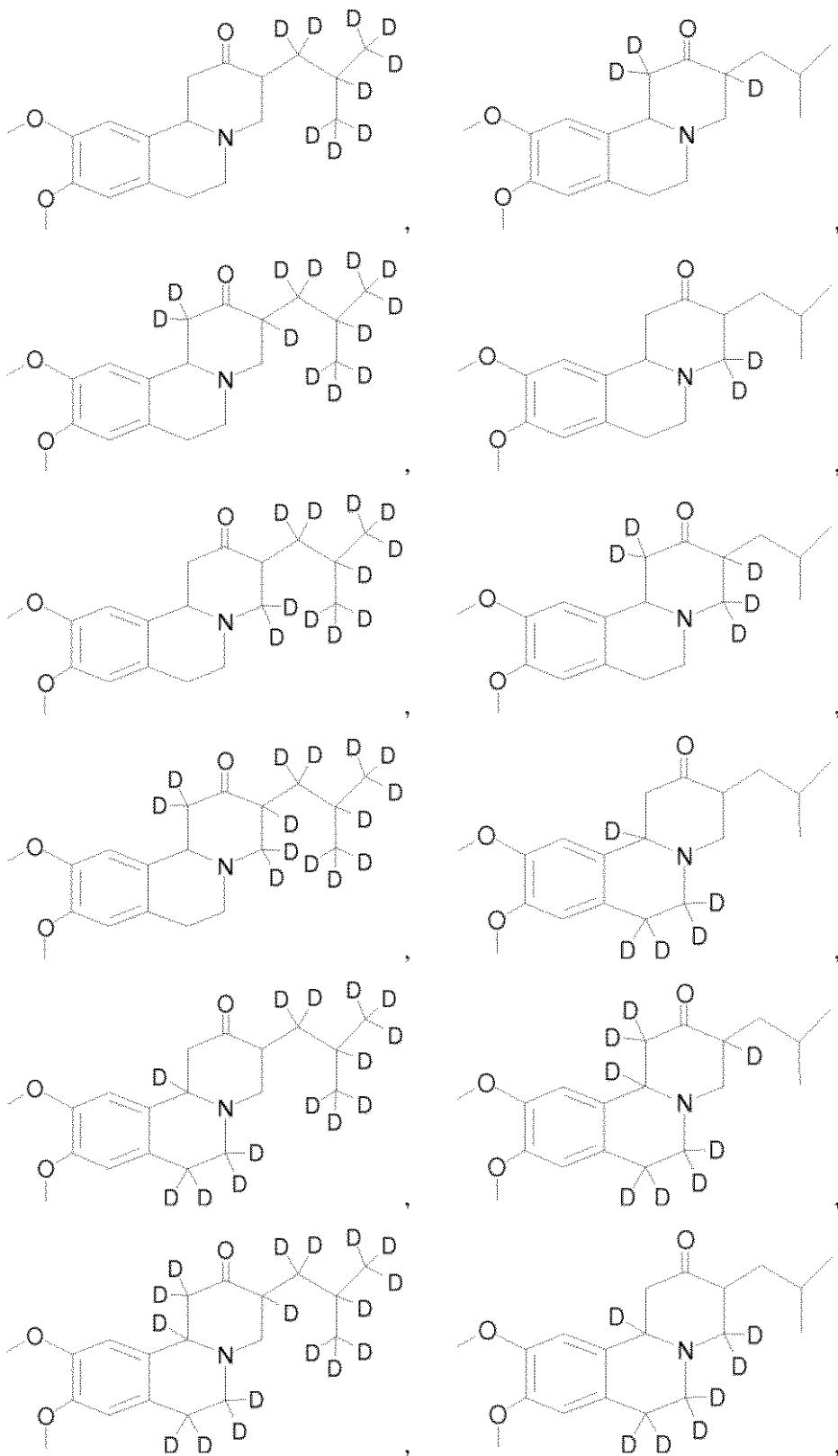
【請求項 5】

$R_1 \sim R_{27}$ のうちの少なくとも 1 つが、独立して約 98 % 以上の重水素濃縮を有する、
請求項 1 に記載の化合物。

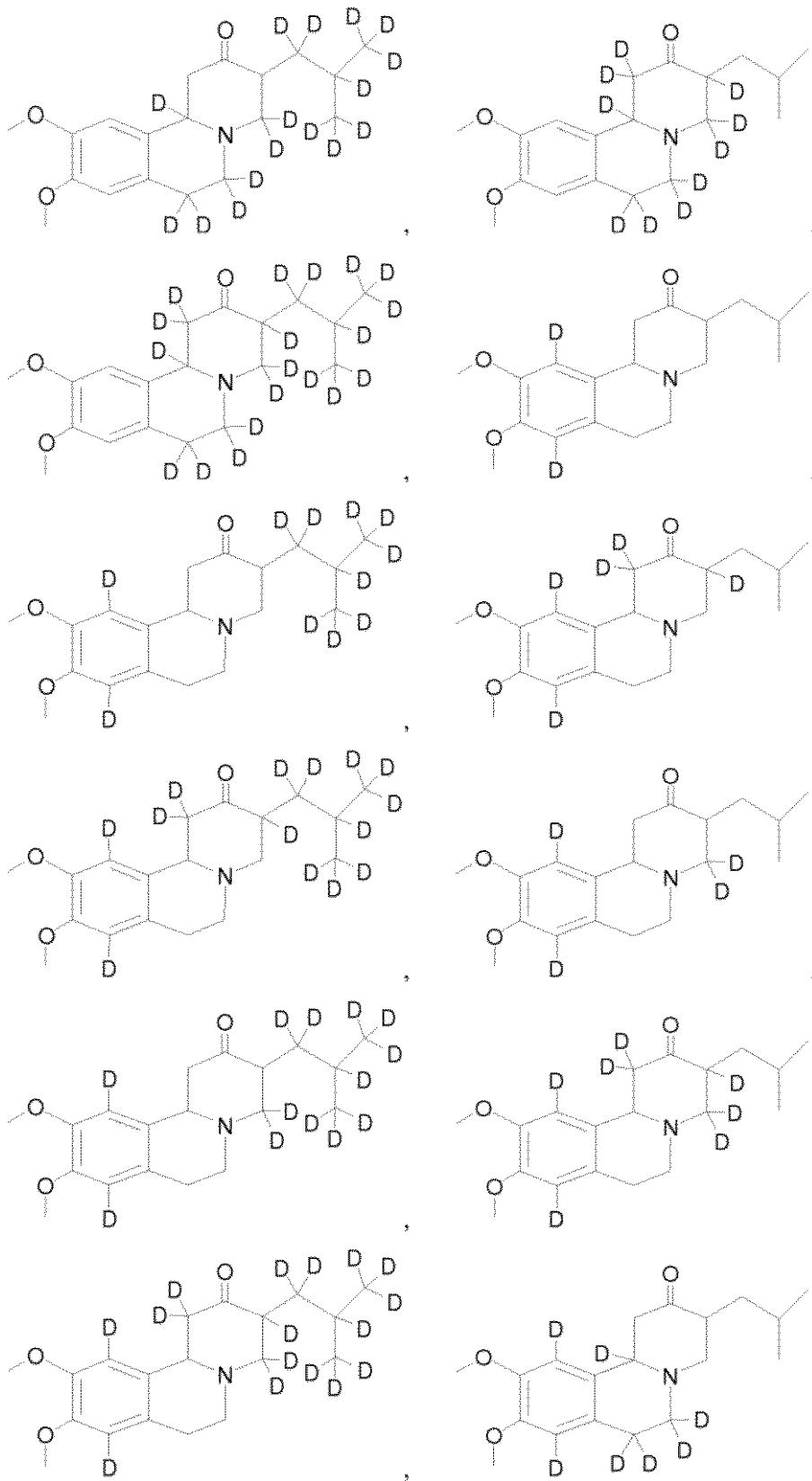
【請求項 6】

前記化合物は、

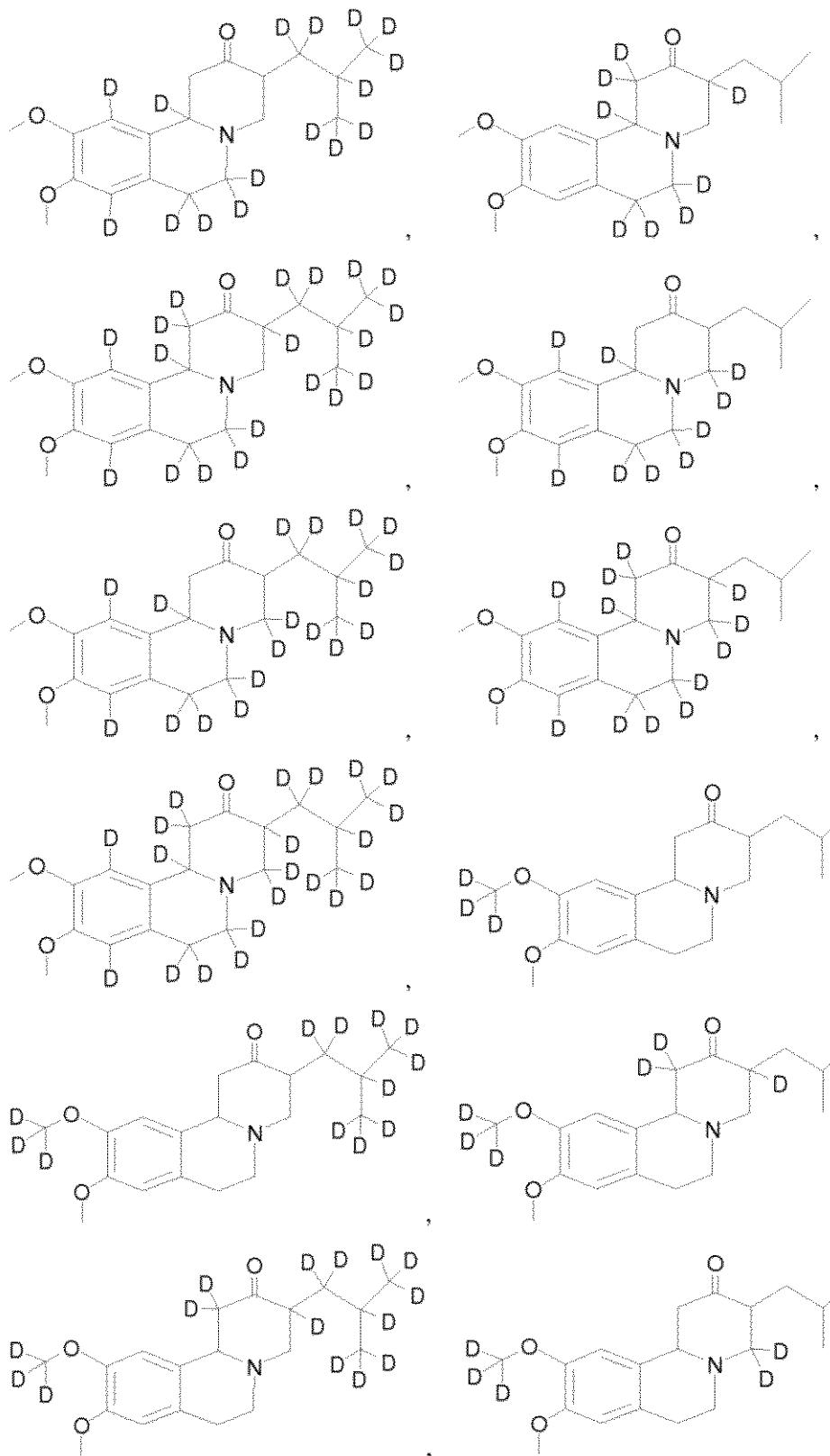
【化 2】



【化 3】



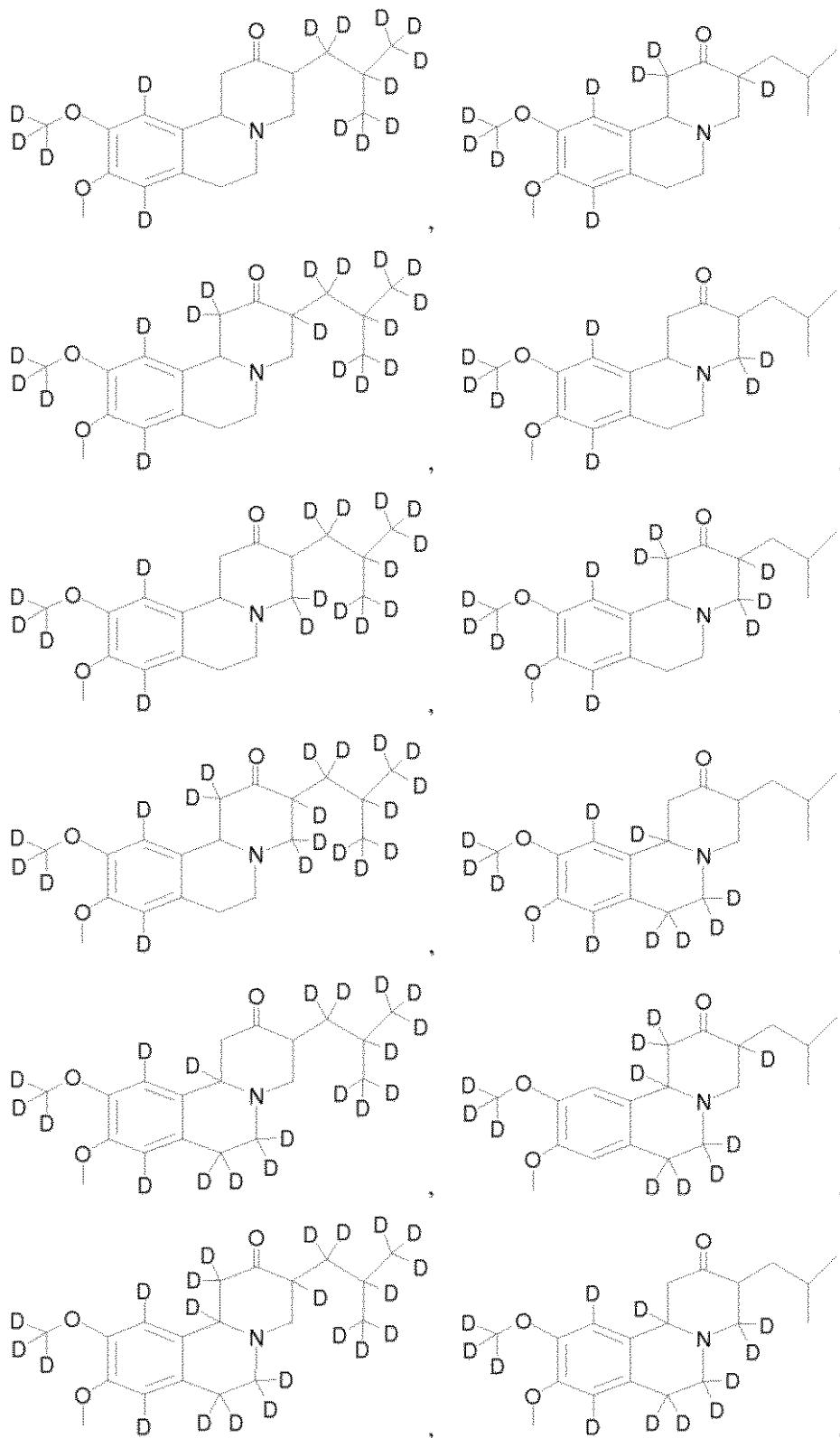
【化 4】



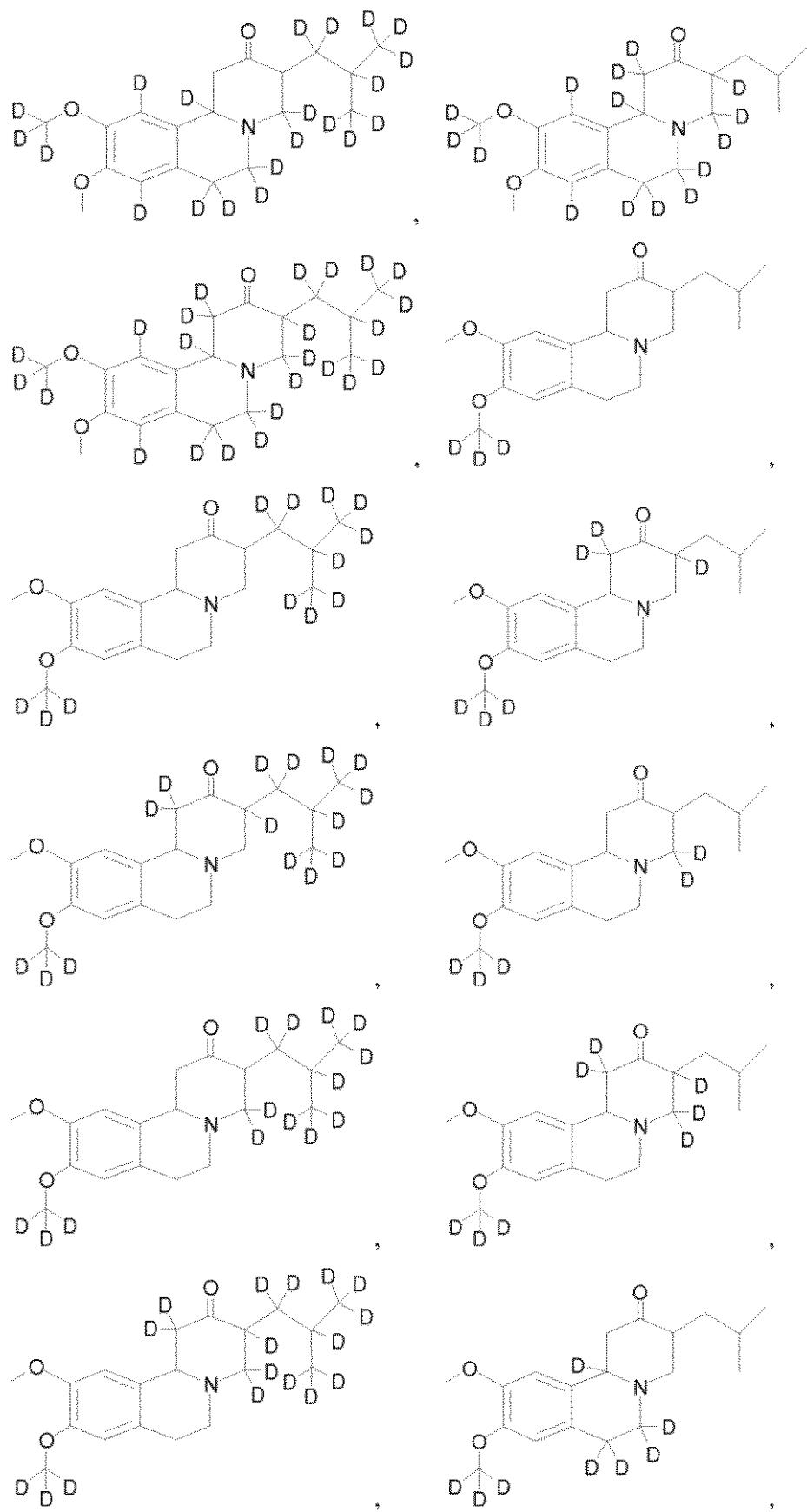
【化 5】



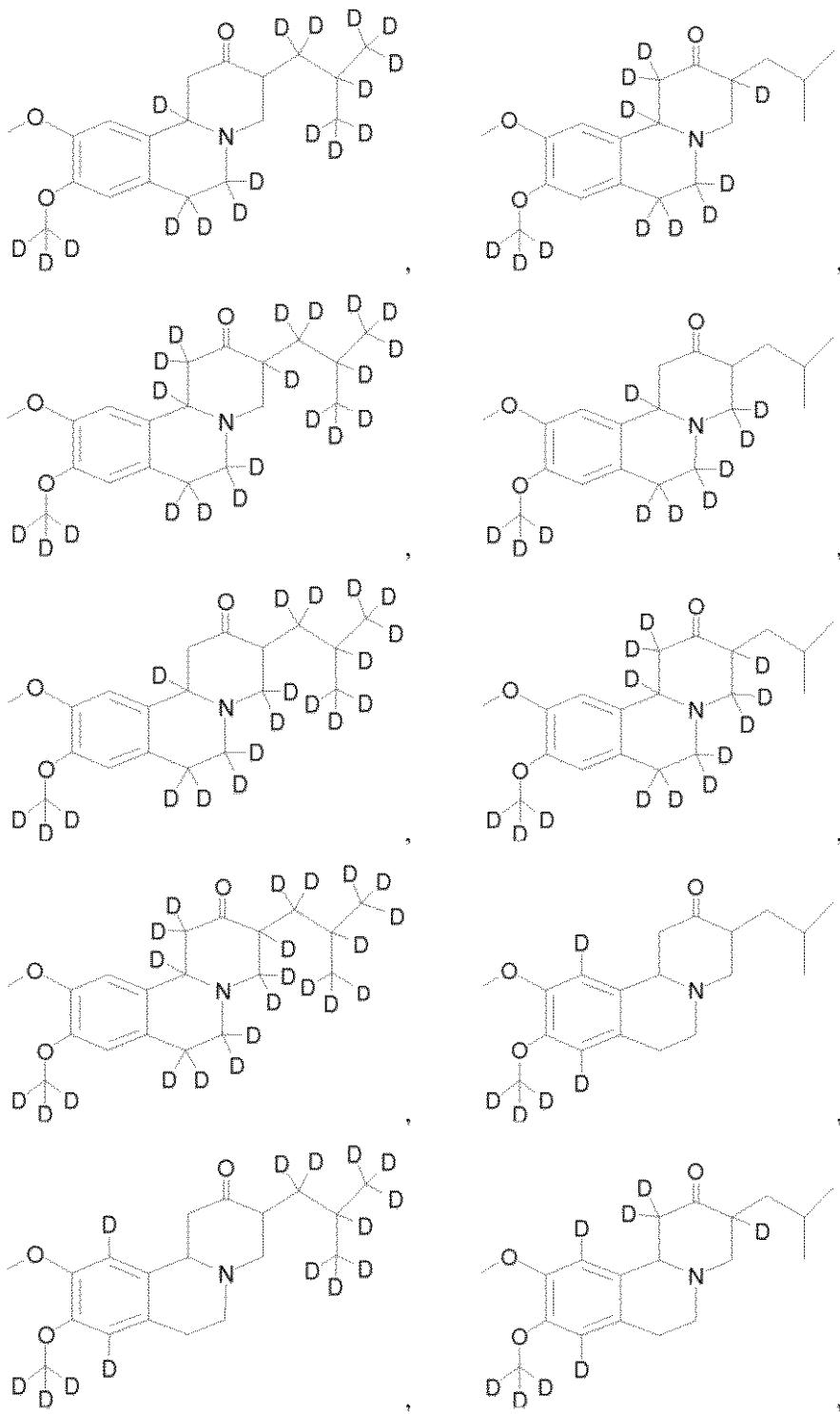
【化 6】



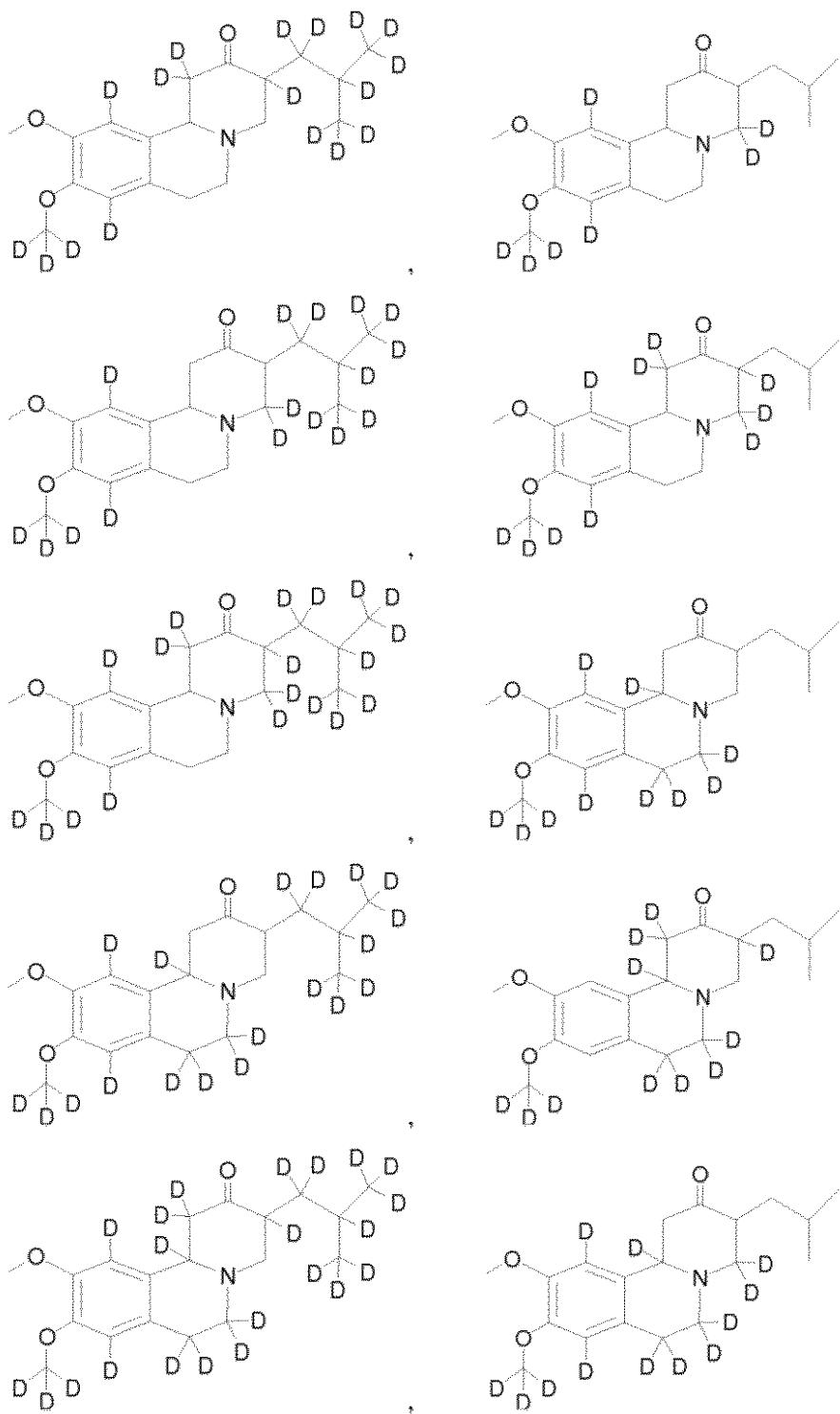
【化 7】



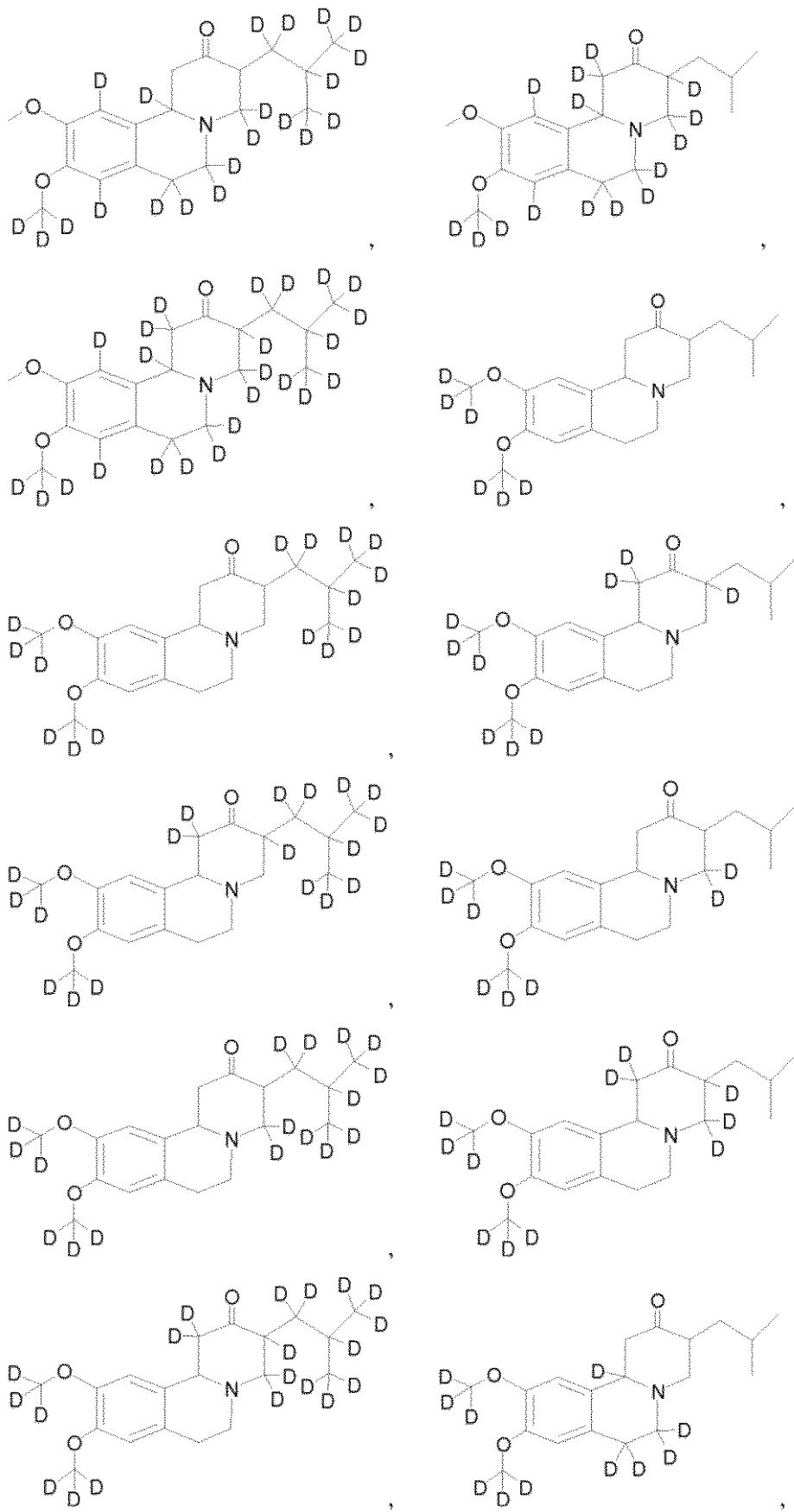
【化 8】



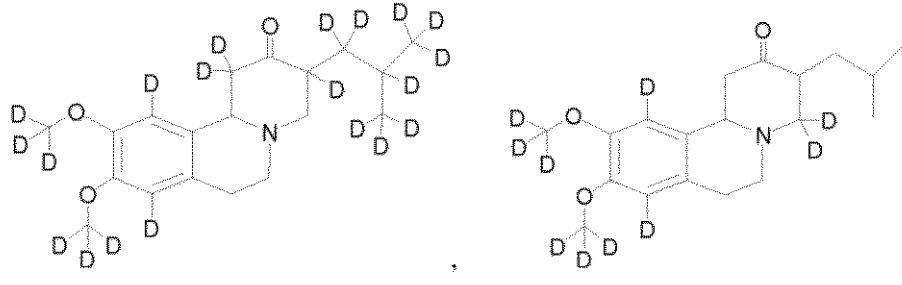
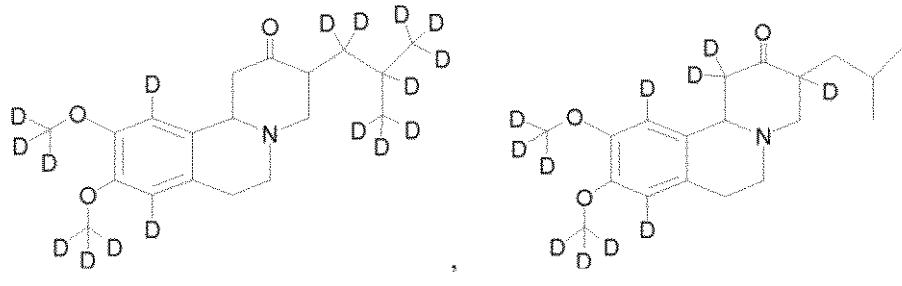
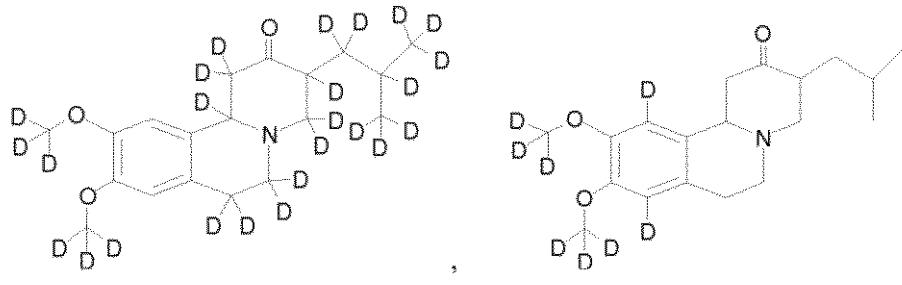
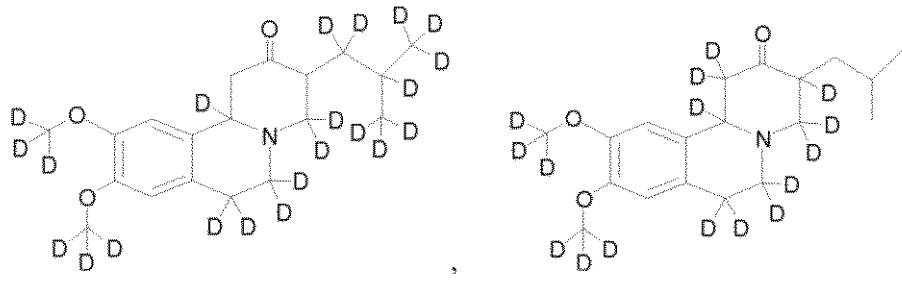
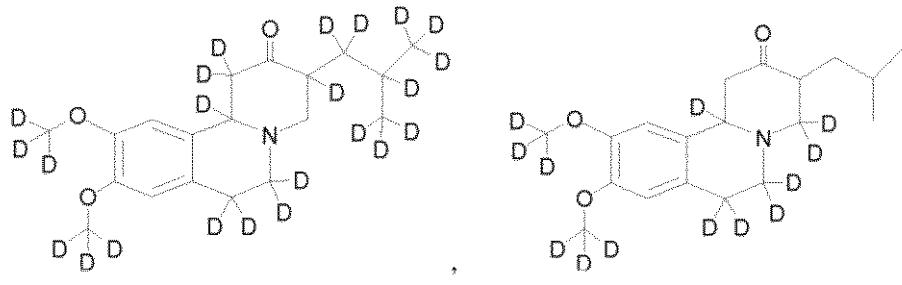
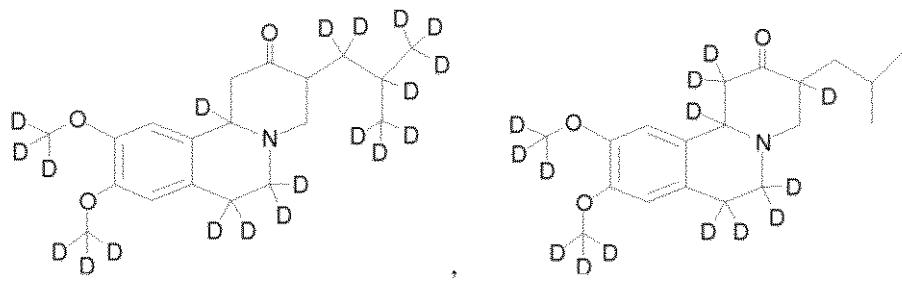
【化 9】



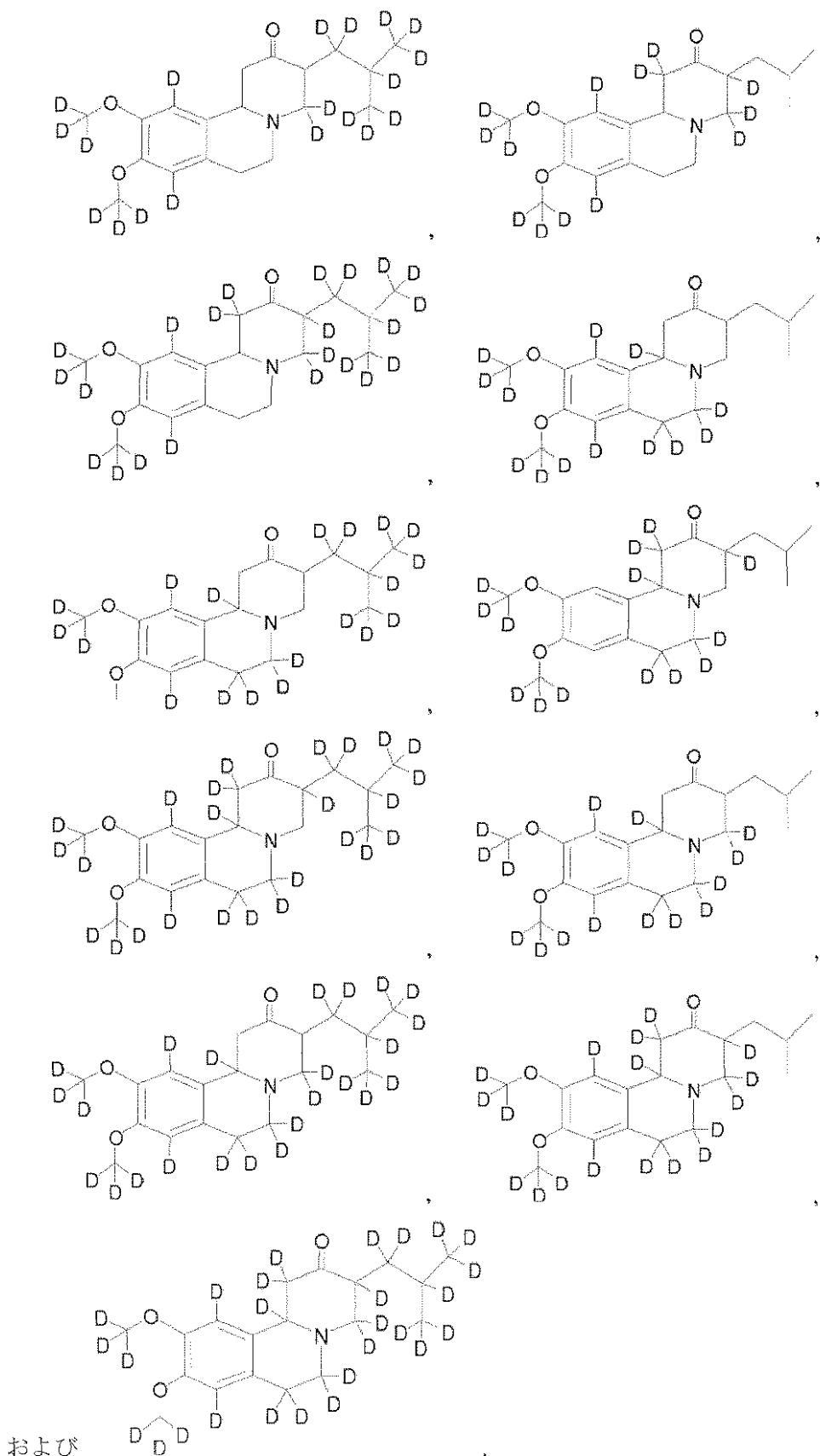
【化 1 0】



【化 1 1】



【化 1 2】

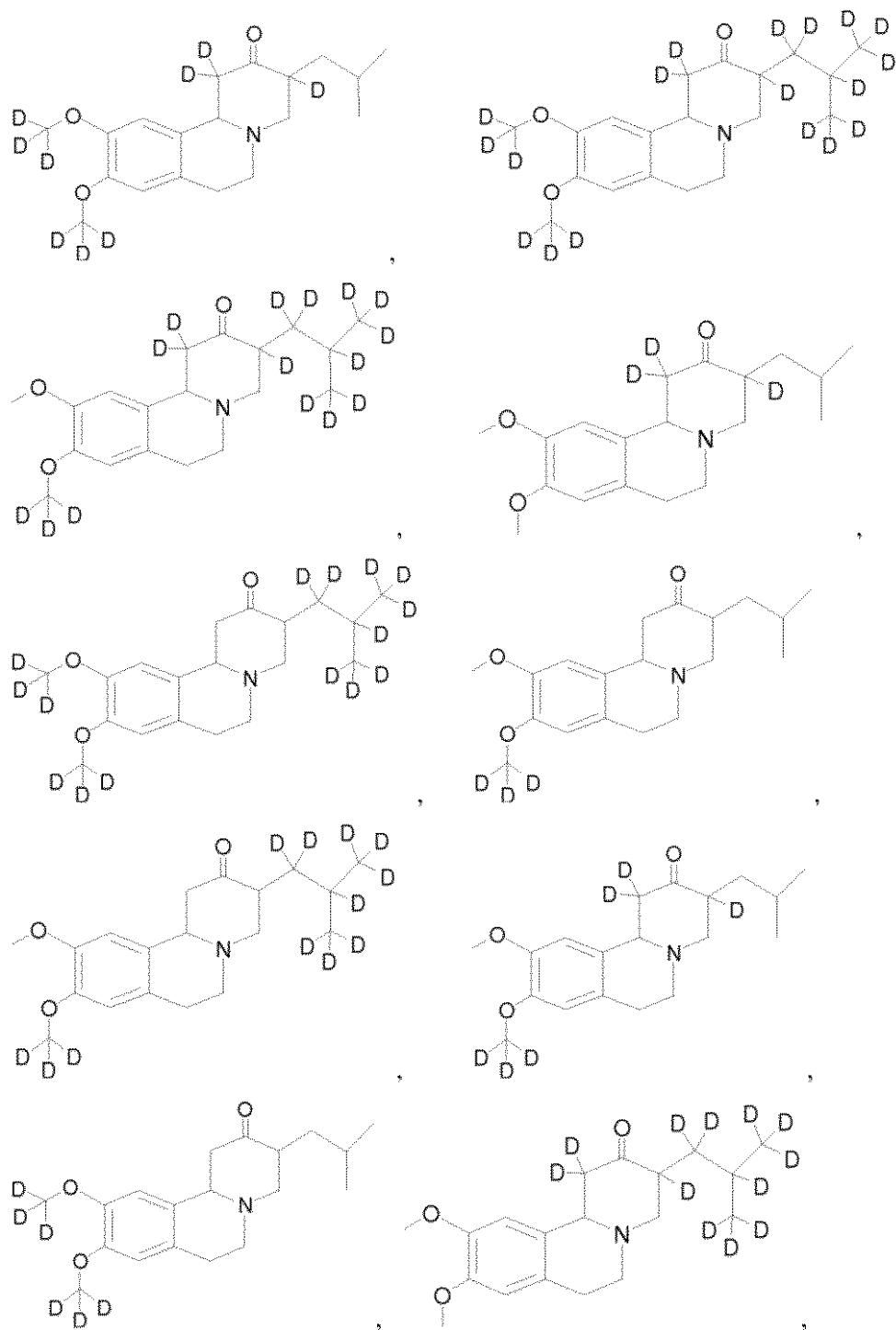


より成る群から選択される構造式を有する、請求項 1 に記載の化合物。

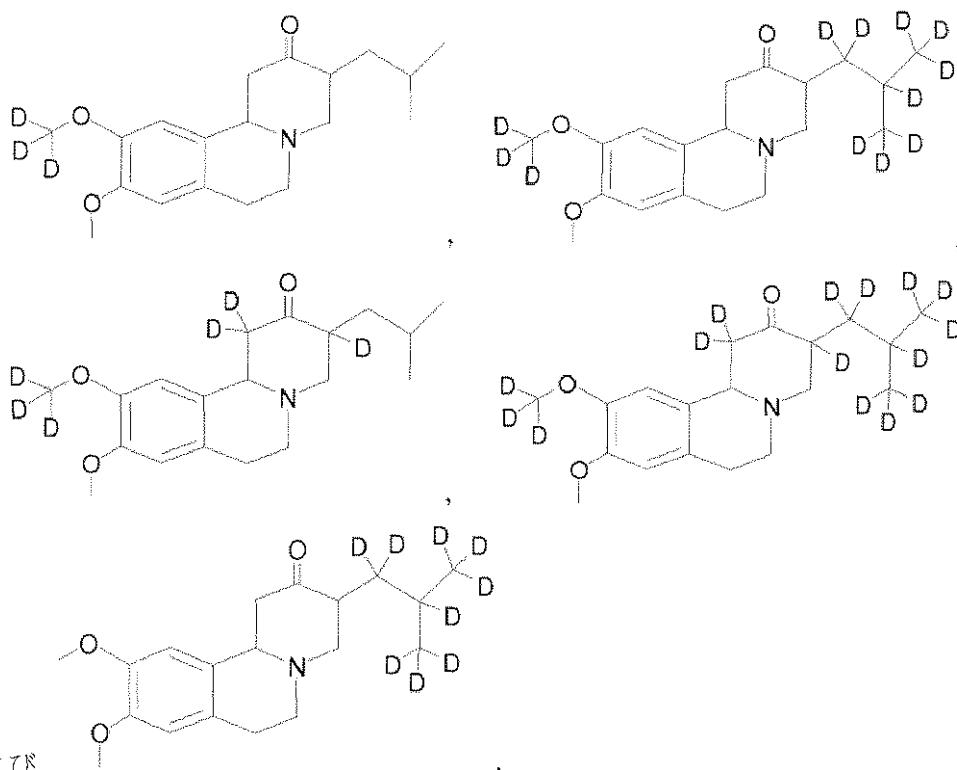
【請求項 7】

前記化合物は、

【化 1 3】



【化 1 4】

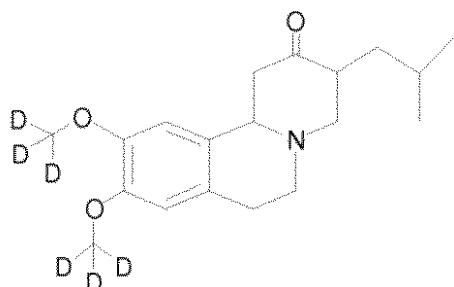


より成る群から選択される構造式を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記化合物は、構造式

【化 1 5 】

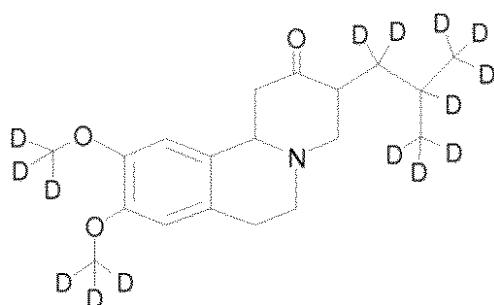


を有する、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記化合物は、構造式

【化 1 6】

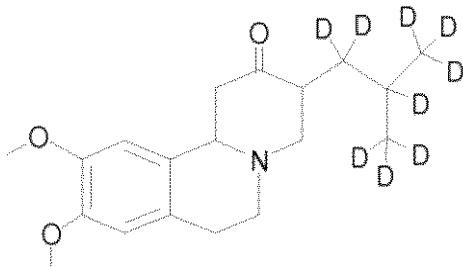


を有する、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項10】

前記化合物は、構造式

【化17】



を有する、請求項7に記載の化合物。

【請求項11】

薬学的に許容される担体と共に、請求項1に記載される化合物を含む、薬学的組成物。

【請求項12】

V M A T 2 の阻害により軽減される疾患の予防または治療のための、請求項1に記載される化合物を含む、薬学的組成物。

【請求項13】

前記V M A T 2 の阻害により軽減される疾患がハンチントン病である、請求項12に記載の薬学的組成物。

【請求項14】

- a . 非同位体的に濃縮した化合物と比較した場合に、前記化合物またはその代謝物の血漿レベルでの個人間の変動の減少、
- b . 非同位体的に濃縮した化合物と比較した場合に、その投与量単位当たりの前記化合物の平均血漿レベルの増大、
- c . 非同位体的に濃縮した化合物と比較した場合に、その投与量単位当たりの前記化合物の少なくとも1つの代謝物の平均血漿レベルの減少、
- d . 非同位体的に濃縮した化合物と比較した場合に、その投与量単位当たりの前記化合物の少なくとも1つの代謝物の平均血漿レベルの増大、
- e . 非同位体的に濃縮した化合物と比較した場合に、その投与量単位当たりの前記被験体の治療中の臨床効果の改善、

より成る群から選択される少なくとも1つの効果をさらにもたらす、請求項12に記載の薬学的組成物。

【請求項15】

相当する非同位体的に濃縮した化合物と比較した場合に、前記被験体において、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、その投与量単位当たりの前記化合物の代謝の減少をもたらす、請求項12に記載の薬学的組成物。

【請求項16】

前記シトクロムP₄₅₀アイソフォームが、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、およびCYP2D6より成る群から選択される、請求項15に記載の薬学的組成物。

【請求項17】

前記化合物は、非同位体的に濃縮した化合物と比較した場合に、その投与量単位当たり、前記被験体中の少なくとも1つのシトクロムP₄₅₀アイソフォームまたはモノアミン酸化酵素アイソフォームの阻害の減少により特徴付けられる、請求項12に記載の薬学的組成物。

【請求項18】

前記シトクロムP₄₅₀アイソフォームまたはモノアミン酸化酵素アイソフォームが、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、CYP

4 F 1 2、C Y P 4 X 1、C Y P 4 Z 1、C Y P 5 A 1、C Y P 7 A 1、C Y P 7 B 1、C Y P 8 A 1、C Y P 8 B 1、C Y P 1 1 A 1、C Y P 1 1 B 1、C Y P 1 1 B 2、C Y P 1 7、C Y P 1 9、C Y P 2 1、C Y P 2 4、C Y P 2 6 A 1、C Y P 2 6 B 1、C Y P 2 7 A 1、C Y P 2 7 B 1、C Y P 3 9、C Y P 4 6、C Y P 5 1、MAO_A、およびMAO_Bより成る群から選択される、請求項1 7に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 9】

相当する非同位体的に濃縮した化合物と比較した場合に、診断の肝胆機能エンドポイントにおける悪化を低減する、請求項1 2に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 0】

前記診断の肝胆機能エンドポイントは、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マニナーゼ（「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、血清アルドラーーゼ、アルカリリフォスファターゼ（「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、肝臓の超音波検査、肝臓核スキャン、5' - ヌクレオチダーゼ、および血漿タンパク質より成る群から選択される、請求項1 9に記載の薬学的組成物。

【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。