

【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29年2月9日 (2017.2.9)

【公表番号】特表2016-510317(P2016-510317A)

【公表日】平成28年4月7日 (2016.4.7)

【年通号数】公開・登録公報2016-021

【出願番号】特願2015-549826(P2015-549826)

【国際特許分類】

C 0 7 C 69/60 (2006.01)

C 0 7 D 295/185 (2006.01)

A 6 1 K 31/5375 (2006.01)

C 0 7 D 295/088 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/225 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

C 0 7 C 69/78 (2006.01)

C 0 7 C 229/36 (2006.01)

C 0 7 B 59/00 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 69/60 C S P

C 0 7 D 295/185 Z N A

A 6 1 K 31/5375

C 0 7 D 295/088

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 21/02
 A 6 1 K 31/225
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 25/02
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 17/04
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 17/02
 C 0 7 C 69/78
 C 0 7 C 229/36
 C 0 7 B 59/00
 C 1 2 Q 1/02

【手続補正書】

【提出日】平成28年12月20日(2016.12.20)

【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

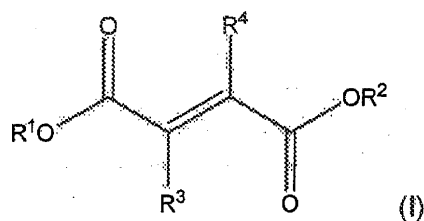
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式 (I) の化合物、または (a) 当該化合物の薬学的に許容される塩：

【化 1】



上記化学式 (I) 中、

(b) R^1 は、独立して、水素；重水素；重水素化メチル基；重水素化エチル基； C_{1-6} 脂肪族；フェニル基；飽和もしくは部分的に不飽和の 3 ～ 7 員の単環式炭素環；窒素、酸素および硫黄からなる群より独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有している、飽和もしくは部分的に不飽和の 3 ～ 7 員の単環式複素環；または、窒素、酸素および硫黄

からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有している、5 ~ 6 員のヘテロアリール環であり、

(c) R^2 は、 CH_2D 、 CHD_2 、または CD_3 であり、

且つ

(d) R^3 および R^4 のそれぞれは、独立して、水素または重水素であり、 R^3 および R^4 の少なくとも 1 つは重水素である。

【請求項 2】

R^1 は、水素または CH_3 であることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 は、 CD_3 であることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^3 および R^4 の両方は、重水素であることを特徴とする、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

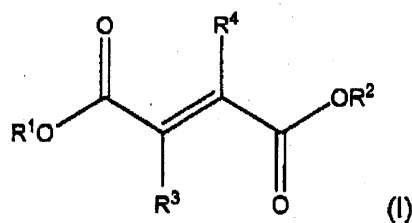
【請求項 5】

R^1 および R^2 の両方は、 CD_3 であり、且つ R^3 および R^4 の両方は、重水素であることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

化学式 (I) の化合物、または (a) 当該化合物の薬学的に許容される塩：

【化 2】



上記化学式 (I) 中、

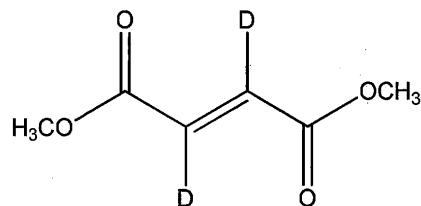
(b) R^1 および R^2 のそれぞれは、独立して、水素；重水素；重水素化メチル基；重水素化エチル基； C_{1-6} 脂肪族；フェニル基；飽和もしくは部分的に不飽和の 3 ~ 7 員の単環式炭素環；窒素、酸素および硫黄からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有している、飽和もしくは部分的に不飽和の 3 ~ 7 員の単環式複素環；または、窒素、酸素および硫黄からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有している、5 ~ 6 員のヘテロアリール環であり、 R^1 および R^2 は同時に水素ではなく、

(c) R^3 および R^4 のそれぞれは、重水素であり、

且つ

(d) 当該化合物が、

【化 3】



ではない。

【請求項 7】

メチルフマル (2, 3 - 2H_2) 酸エステル、エチルフマル (2, 3 - 2H_2) 酸エステル、(2H_6) ジメチルフマル (2, 3 - 2H_2) 酸エステル、メチル (2 - モルホリノ - 2 - オキシエチル) フマル (2, 3 - 2H_2) 酸エステル、メチル (4 - モルホリノ - 1 - ブチル) フマル (2, 3 - 2H_2) 酸エステル、2 - (ベンゾイルオキシ) エチルメチルフマル (2, 3 - 2H_2) 酸エステル、2 - (ベンゾイルオキシ) エチル (2H_3) メチルフマル酸

エステル、または (S) - 2 - ((2 - アミノ - 3 - フェニルプロパノイル) オキシ) エチルメチルフマル (2 , 3 - $^2\text{H}_2$) 酸エステルであることを特徴とする、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

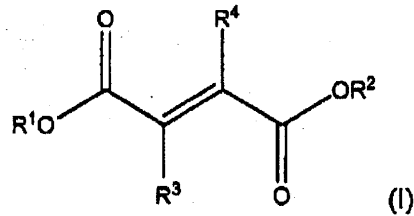
各指定した重水素原子のための同位体濃縮係数が、少なくとも 3500 であることを特徴とする、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

以下の (a) および (b) を含有していることを特徴とする薬学的組成物：

(a) 化学式 (I) の化合物、または当該化合物の薬学的に許容される塩；

【化 4】



(上記化学式 (I) 中、 R^1 および R^2 のそれぞれは、独立して、水素；重水素；重水素化メチル基；重水素化エチル基； C_{1-6} 脂肪族；フェニル基；飽和もしくは部分的に不飽和の 3 ~ 7 員の単環式炭素環；窒素、酸素および硫黄からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有している、飽和もしくは部分的に不飽和の 3 ~ 7 員の単環式複素環；または、窒素、酸素および硫黄からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有している、5 ~ 6 員のヘテロアリール環であり、 R^1 および R^2 が同時に水素ではなく、且つ

R^3 および R^4 のそれぞれは、独立して、水素または重水素であり、 R^3 および R^4 の少なくとも 1 つは重水素である)、

(b) 薬学的に許容される担体または薬学的に許容される賦形剤。

【請求項 10】

R^2 は、 CH_2D 、 CHD_2 、または CD_3 であることを特徴とする、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

R^1 は、水素または CH_3 であることを特徴とする、請求項 10 に記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

R^1 は、 CD_3 であることを特徴とする、請求項 10 に記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

R^3 および R^4 の両方は、重水素であることを特徴とする、請求項 10 から 12 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

R^1 および R^2 の両方は、 CD_3 であり、且つ R^3 および R^4 の両方は、重水素であることを特徴とする、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

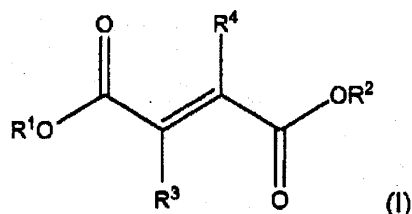
【請求項 15】

R^1 および R^2 の両方は、 CH_3 であり、且つ R^3 および R^4 の両方は、重水素であることを特徴とする、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 16】

神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩；

【化 5】



上記方法は、上記神経変性疾患のための治療を必要とするヒト対象に対して、上記化合物、または当該化合物の薬学的に許容される塩の有効な量を投与する工程を包含し、

上記化学式 (I) 中、

(a) R^1 および R^2 のそれぞれは、独立して、水素；重水素；重水素化メチル基；重水素化エチル基； C_{1-6} 脂肪族；フェニル基；飽和もしくは部分的に不飽和の 3～7 員の単環式炭素環；窒素、酸素および硫黄からなる群より独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有している、飽和もしくは部分的に不飽和の 3～7 員の単環式複素環；または、窒素、酸素および硫黄からなる群より独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有している、5～6 員のヘテロアリール環であり、 R^1 および R^2 が同時に水素ではなく、且つ

(b) R^3 および R^4 のそれぞれは、独立して、水素または重水素であり、 R^3 および R^4 の少なくとも 1 つは重水素である。

【請求項 17】

上記神経変性疾患は、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病、急性出血性白質脳脊髄炎、ハースト病、急性散在性脳脊髄炎、視神経炎、脊髄病変、急性壊死性脊髄炎、横断性脊髄炎、慢性進行性ミエロパシー、進行性多巣性白質脳症 (PML)、放射線ミエロパシー、HTLV-1 関連ミエロパシー、単層性独立性脱髄、橋中心髄鞘崩壊症、および白質ジストロフィー、慢性炎症性脱髄性多発性ニューロパシー (CIP)、並びに急性炎症性脱髄性多発性ニューロパシー (AIP) からなる群より選択されることを特徴とする、請求項 16 に記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

上記神経変性疾患は、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、およびアルツハイマー病からなる群より選択されることを特徴とする、請求項 17 に記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

上記神経変性疾患は、多発性硬化症であることを特徴とする、請求項 18 に記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

投与が経口であることを特徴とする、請求項 16 から 19 のいずれかに記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

上記有効な量は、単回投与において投与されることを特徴とする、請求項 20 に記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

上記有効な量は、2 等分の用量、3 等分の用量、4 等分の用量、または 6 等分の用量に分けて投与されることを特徴とする、請求項 20 に記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される

塩。

【請求項 23】

上記方法は、対象に、第1の投与期間にわたって第1の用量を投与し、且つ第2の投与期間にわたって第2の用量を投与することを含むことを特徴とする、請求項16から20のいずれかに記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

上記第1の投与期間は、少なくとも1週間であることを特徴とする、請求項23に記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

上記有効な量は、1種以上の非ステロイド性の抗炎症薬との組合せにおいて投与することを特徴とする、請求項16から24のいずれかに記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

R^2 は、 CH_2D 、 CHD_2 、または CD_3 であることを特徴とする、請求項16から25のいずれかに記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

R^1 は、水素または CH_3 であることを特徴とする、請求項26に記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

R^1 は、 CD_3 であることを特徴とする、請求項26に記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

R^3 および R^4 の両方は、重水素であることを特徴とする、請求項26から28のいずれかに記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

R^1 および R^2 の両方は、 CD_3 であり、且つ R^3 および R^4 の両方は、重水素であることを特徴とする、請求項16から25のいずれかに記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 31】

R^1 および R^2 の両方は、 CH_3 であり、且つ R^3 および R^4 の両方は、重水素であることを特徴とする、請求項16から25のいずれかに記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 32】

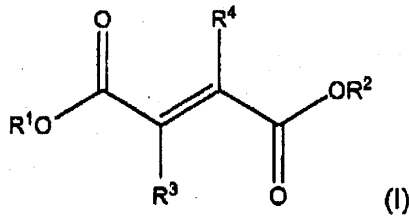
神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための薬学的組成物：

上記方法は、上記神経変性疾患のための治療を必要とするヒト対象に対して、化合物またはその薬学的に許容される塩の有効な量を投与する工程を包含し、

上記薬学的組成物は、以下の(a)および(b)を含有している：

(a) 化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩；

【化 6】



(上記化学式 (I) 中 R¹ および R² のそれぞれは、独立して、水素；重水素；重水素化メチル基；重水素化エチル基；C₁₋₆ 脂肪族；フェニル基；飽和もしくは部分的に不飽和の 3～7 員の単環式炭素環；窒素、酸素および硫黄からなる群より独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有している、飽和もしくは部分的に不飽和の 3～7 員の単環式複素環；または、窒素、酸素および硫黄からなる群より独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有している、5～6 員のヘテロアリール環であり、R¹ および R² が同時に水素ではなく、且つ

R³ および R⁴ のそれぞれは、独立して、水素または重水素であり、R³ および R⁴ の少なくとも 1 つは重水素である)、

(b) 薬学的に許容される担体または薬学的に許容される賦形剤。

【請求項 3 3】

上記神経変性疾患は、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病、急性出血性白質脳脊髄炎、ハースト病、急性散在性脳脊髄炎、視神経炎、脊髄病変、急性壊死性脊髄炎、横断性脊髄炎、慢性進行性ミエロパシー、進行性多巣性白質脳症 (PML)、放射線ミエロパシー、HTLV-1 関連ミエロパシー、単層性独立性脱髄、橋中心髄鞘崩壊症、および白質ジストロフィー、慢性炎症性脱髄性多発性ニューロパシー (CIDP)、並びに急性炎症性脱髄性多発性ニューロパシー (AIDP) からなる群より選択されることを特徴とする、請求項 3 2 に記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、薬学的組成物。

【請求項 3 4】

上記神経変性疾患は、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、およびアルツハイマー病からなる群より選択されることを特徴とする、請求項 3 3 に記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、薬学的組成物。

【請求項 3 5】

上記神経変性疾患は、多発性硬化症であることを特徴とする、請求項 3 4 に記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、薬学的組成物。

【請求項 3 6】

投与が経口であることを特徴とする、請求項 3 2 から 3 5 のいずれかに記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、薬学的組成物。

【請求項 3 7】

上記有効な量は、単回投与において投与されることを特徴とする、請求項 3 6 に記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、薬学的組成物。

【請求項 3 8】

上記有効な量は、2 等分の用量、3 等分の用量、4 等分の用量、または 6 等分の用量に分けて投与されることを特徴とする、請求項 3 6 に記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、薬学的組成物。

【請求項 3 9】

上記方法は、対象に、第 1 の投与期間にわたって第 1 の用量を投与し、且つ第 2 の投与期間にわたって第 2 の用量を投与することを含むことを特徴とする、請求項 3 2 から 3 6 のいずれかに記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、薬学的組成物。

【請求項 40】

上記第1の投与期間は、少なくとも1週間であることを特徴とする、請求項39に記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、薬学的組成物。

【請求項 41】

上記有効な量は、1種以上の非ステロイド性の抗炎症薬との組合せにおいて投与することを特徴とする、請求項32から40のいずれかに記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、薬学的組成物。

【請求項 42】

R^2 は、 CH_2D 、 CHD_2 、または CD_3 であることを特徴とする、請求項32から41のいずれかに記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、薬学的組成物。

【請求項 43】

R^1 は、水素または CH_3 であることを特徴とする、請求項42に記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、薬学的組成物。

【請求項 44】

R^1 は、 CD_3 であることを特徴とする、請求項42に記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、薬学的組成物。

【請求項 45】

R^3 および R^4 の両方は、重水素であることを特徴とする、請求項42から44のいずれかに記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、薬学的組成物。

【請求項 46】

R^1 および R^2 の両方は、 CD_3 であり、且つ R^3 および R^4 の両方は、重水素であることを特徴とする、請求項32から41のいずれかに記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、薬学的組成物。

【請求項 47】

R^1 および R^2 の両方は、 CH_3 であり、且つ R^3 および R^4 の両方は、重水素であることを特徴とする、請求項32から41のいずれかに記載の神経変性疾患を治療、予防または改善する方法に使用するための、薬学的組成物。