

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6605447号
(P6605447)

(45) 発行日 令和1年11月13日(2019.11.13)

(24) 登録日 令和1年10月25日(2019.10.25)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1

請求項の数 13 (全 60 頁)

(21) 出願番号	特願2016-503230 (P2016-503230)	(73) 特許権者	317019720
(86) (22) 出願日	平成26年3月14日 (2014.3.14)		メリオール・ファーマスーティカルズ・ツ
(65) 公表番号	特表2016-514698 (P2016-514698A)		ー・リミテッド・ライアビリティー・カン
(43) 公表日	平成28年5月23日 (2016.5.23)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/029827		アメリカ合衆国ペンシルバニア州1934
(87) 国際公開番号	W02014/145126		1. エクストン, スプリングデイルドライ
(87) 国際公開日	平成26年9月18日 (2014.9.18)		ヴ860
審査請求日	平成29年3月10日 (2017.3.10)	(74) 代理人	100127926
(31) 優先権主張番号	61/786, 714		弁理士 結田 純次
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)	(74) 代理人	100140132
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 竹林 則幸
		(72) 発明者	ジョン・シアレラ
			アメリカ合衆国ペンシルベニア州1946
			4. ポッツタウン, イーストハイストリー
			ト1017

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジスキネジアおよび関連障害を治療する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

3 - (- フェニルイソプロピル) - N - フェニルカルバモイルシドノンイミンまたはその薬剤として許容される塩を含む、ヒトにおけるジスキネジアの治療用組成物。

【請求項2】

経口投与される、請求項1記載の組成物。

【請求項3】

タブレット、ピルまたはカプセルの形態である、請求項1または2記載の組成物。

【請求項4】

体重1kg当たり0.01mg乃至70mgの3 - (- フェニルイソプロピル) - N - フェニルカルバモイルシドノンイミンが投与される、請求項1~3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項5】

体重1kg当たり0.1mg乃至50mgの3 - (- フェニルイソプロピル) - N - フェニルカルバモイルシドノンイミンが投与される、請求項1~3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項6】

体重1kg当たり0.5mg乃至20mgの3 - (- フェニルイソプロピル) - N - フェニルカルバモイルシドノンイミンが投与される、請求項1~3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 7】

他の治療薬をさらに含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

他の治療薬は L - ドーパである、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

ジスキネジアは、レボドパ誘発性ジスキネジア、慢性もしくは遅発性ジスキネジア、または口腔顔面ジスキネジアである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

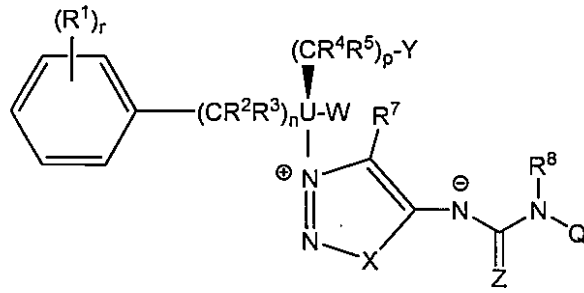
レボドパ誘発性ジスキネジアは、オフピリオドジストニア、二相性ジスキネジア、またはピークドーズジスキネジアである、請求項 9 に記載の組成物。

10

【請求項 11】

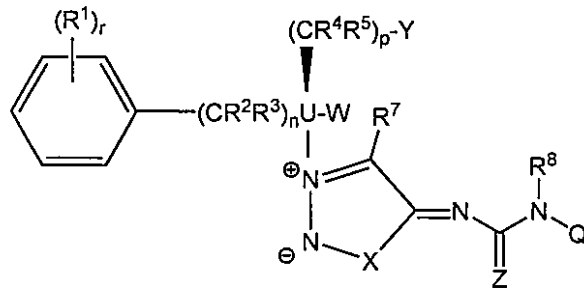
化合物が、下記の式 I a - 1、式 I b - 1、式 I c - 1、または式 I d - 1

【化 1】



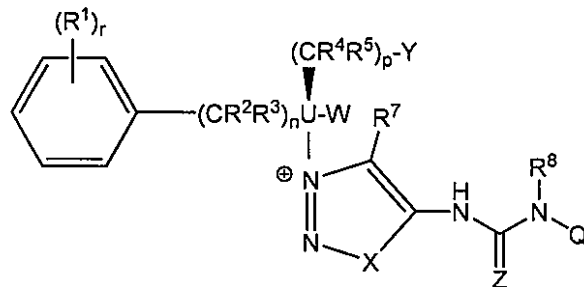
(I a - 1)、

10



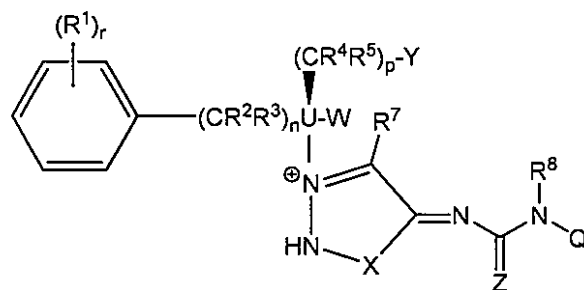
(I b - 1)、

20



(I c - 1)、または

30



(I d - 1)

40

(式中、UはCであり；WはHであり；YはHであり；XはOであり；ZはOであり；Qはフェニルであり；R¹はHであり、そしてrは1であり；R²およびR³はHであり、そしてnは1であり；R⁴およびR⁵はHであり、そしてpは1であり；R⁷はHであり；そしてR⁸はHである。)

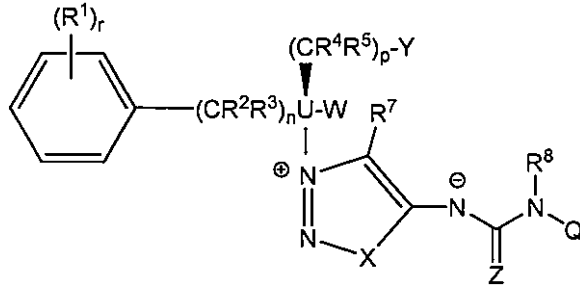
により定義される、請求項1～10のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項12】

ヒトにおけるレボドパ誘発性ジスキネジアの治療用組成物であって、前記組成物はヒトに経口投与され、体重1kg当たり0.01mg乃至70mgの下記の式I a - 1、式I b - 1、式I c - 1、または式I d - 1

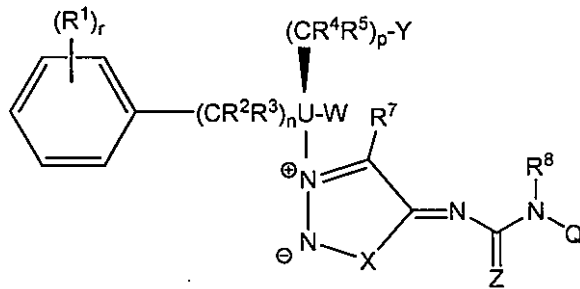
50

【化2】



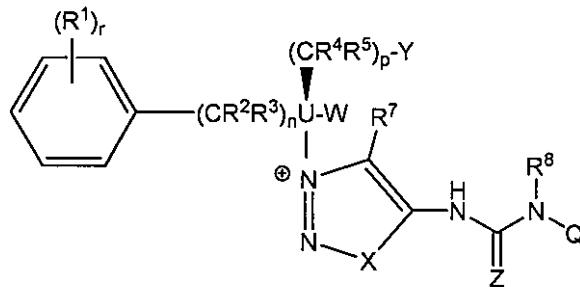
(I a - 1)、

10



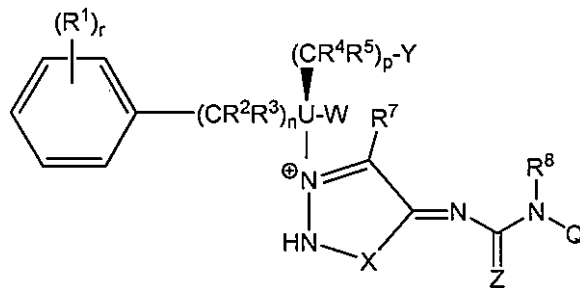
(I b - 1)、

20



(I c - 1)、または

30



(I d - 1)

40

(式中、UはCであり；WはHであり；YはHであり；XはOであり；ZはOであり；Qはフェニルであり；R¹はHであり、そしてrは1であり；R²およびR³はHであり、そしてnは1であり；R⁴およびR⁵はHであり、そしてpは1であり；R⁷はHであり；そしてR⁸はHである。)により定義される化合物またはその薬剤として許容される塩を含む、タブレット、ピルまたはカプセルの形態の前記組成物。

【請求項13】

L - ドーパをさらに含む、請求項12に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本明細書は、ジスキネジアまたは他の障害を治療および/または予防するための治療上もしくは予防上活性な化合物、またはそれらの薬剤として許容される塩を含む化合物、組成物および製剤、ならびにジスキネジアまたは他の障害の治療方法について記載する。

【背景技術】

【0002】

メソカルブとしても知られているシドノカルブ(すなわち、3-(α -フェニルイソプロピル)-N-フェニルカルバモイルシドノニン)は精神運動刺激薬である。ロシアでは30年間以上、シドノカルブは、無力症、無気力症、筋無力症などの種々の神経精神性併存症を治療するように使用されてきた(非特許文献1、非特許文献2、非特許文献3)。ほとんど裏付けに乏しいが、シドノカルブは激しい身体活動中の耐久性および低体温、低重力、酸素欠乏などの環境ストレスへの耐性を向上させる証拠が示唆されている。シドノカルブはまた、アルコール依存症、注意欠陥多動性障害(ADHD)および認識機能障害の治療において有益な効果を有することがある(非特許文献4、Vinar等による上記文献、Codyによる上記文献)。

【0003】

ドーパミン(DA)媒介伝達のシドノカルブ誘導促進は微小透析研究において十分に構築されてきているが、この作用(すなわち、DATransporter(DAT)阻害に対するDA放出)の正確な性質は明らかでない(非特許文献5、非特許文献6、非特許文献7)。最近、シドノカルブはDAT活性を有し、ドーパミン放出をもたらす化合物の反発性過眠症特性に欠けることが示された(非特許文献8)。シドノカルブは、ラットのシナプトソームにおける実験に基づいて、ノルアドレナリン再取り込みを減衰させることが報告されてきた(非特許文献9)。シドノカルブはまた、ヒトおよび動物において代謝されてD-アンフェタミン(D-AMPH)となるが、シドノカルブの生体内効果における最終的なD-AMPHの役割は不明である。シドノカルブおよびD-AMPHの生体内での薬理的プロファイルは大部分が重なり合っていて、シドノカルブおよびD-AMPHのどちらかを機能的に区別することはできず、または、代謝物であるD-AMPHがシドノカルブによりもたらされる効果に対して大きく寄与することを示唆している(Gainetdinov等による上記文献、非特許文献10、非特許文献11、非特許文献12)。しかしながら、これら2つの薬剤間にはいくつかの重要な違いがある。ヒトにシドノカルブを用いる場合は、D-AMPHと異なり、重大な毒性の症状も乱用の可能性も報告されていない(非特許文献13、Rudenko等、上記文献)。D-AMPHに比べて、シドノカルブの促進効果はより緩やかに発現し、より長く持続し、顕著な多幸感、運動性興奮、または頻脈および高血圧などの末梢交感神経刺激作用(Rudenko等の上記文献)を伴わない。動物においては、シドノカルブは、D-AMPHと比べて、ラットの線条体および側坐核において細胞外DAのゆっくりとしかつ緩やかな増加をもたらす(Gainetdinov等、上記文献、Witkin等による上記文献、Anderzhanova等による上記文献)。D-AMPHと比較して、等モル容量のシドノカルブは、より小さい自発運動の亢進および常同症、ならびにDAの枯渇、活性酸素種の生成または脂質過酸化反応の特定の指標の増加をもたらす(Gainetdinov等、上記文献、Witkin等、上記文献、Anderzhanova等、上記文献、Afanasev等、上記文献、非特許文献14)。さらに、シドノカルブは、D-AMPHに関連するドーパミン放出特性の結果としてD-AMPHに見られる反発性過眠症を示さない(Gruner等、上記文献)。パーキンソン病におけるDAT阻害剤の有用性を調査する目的の複数の研究は、この疾病に対してほとんどまたは全く有用性がないことを示し、特に、パーキンソン病に関連するL-ドーパ誘発性ジスキネジアに対するDAT阻害剤の潜在的有用性がほとんどまたは全くないことを示している(非特許文献15、非特許文献16、非特許文献17)。

【先行技術文献】

10

20

30

40

50

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Anokhina等によるZh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova, 1974, 74, 594 - 602

【非特許文献2】Vinar等によるNeuropsychopharmacology, 1991, 5, 201 - 217

【非特許文献3】CodyによるJ. Occup. Environ. Med., 2002, 44, 435 - 450

【非特許文献4】Rudenko等によるAgresologie, 1979, 20, 265 - 270

10

【非特許文献5】Gainetdinov等, Eur. J. Pharmacol., 1997, 340, 53 - 58

【非特許文献6】Afanas'ev等によるPharmacol. Biochem. Behav., 2001, 69, 653 - 658

【非特許文献7】Anderzhanova等によるEur. J. Pharmacol., 2001, 428, 87 - 95

【非特許文献8】Gruner等, J. Pharmacol. Exp. Therap., 2011, 337, 380 - 390

【非特許文献9】Erdoe等によるPol. J. Pharmacol. Pharm., 1981, 33, 141 - 147

20

【非特許文献10】Wirkin等によるJ. Pharmacol. Exp. Ther., 1999, 288, 1298 - 1310

【非特許文献11】Anderzhanova等によるAnn. NY Acad. Sci., 2000, 914, 137 - 145

【非特許文献12】Flood等によるPsychopharmacology, 2010, 211, 325 - 336

【非特許文献13】Mashkovskii等によるZh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova, 1971, 71, 1704 - 1709

【非特許文献14】Bashkatova等, Ann. NY Acad. Sci., 2002, 965, 180 - 192

30

【非特許文献15】Loekk, J., Neuropsych. Dis. Treat., 2010, 6, 93 - 97

【非特許文献16】Hauser等, Mov. Disord., 2007, 22, 359 - 365

【非特許文献17】Rascol等, Arch Neurol., 2008, 65, 577 - 583

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

40

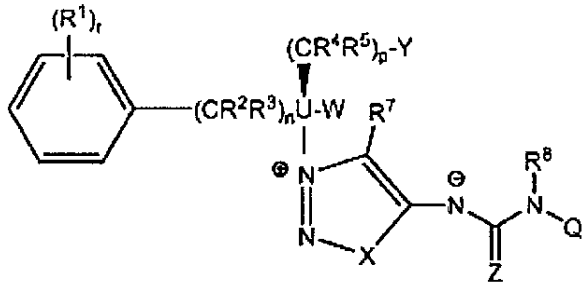
本開示は、哺乳動物におけるジスキネジアまたは他の障害を治療するのに有用であってもよい化合物、組成物および製剤を包含する。いくつかの実施形態では、ジスキネジアまたは他の障害を治療するのに有用な化合物、組成物および製剤は、本明細書に記載されている式Iの化合物を含む化合物、組成物および製剤を含むが、それらに限定されない。

【0006】

本開示は、下記の式I a - 1、式I a - 2、式I b - 1、式I b - 2、式I c - 1、式I c - 2、式I d - 1もしくは式I d - 2の化合物、

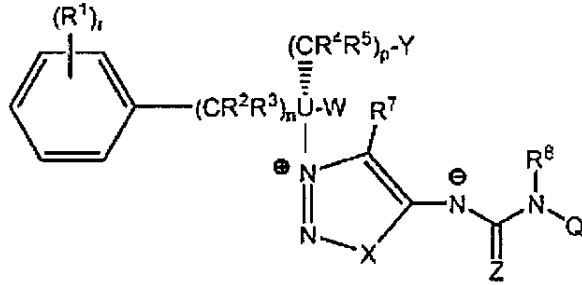
【0007】

【化1】



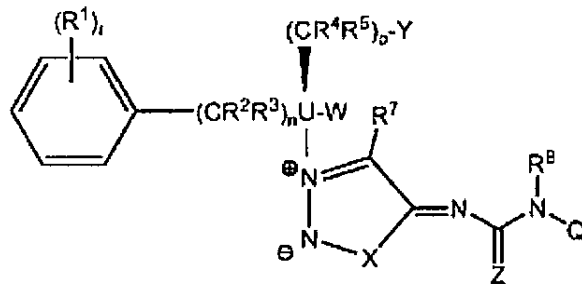
(1a-1) 、

10



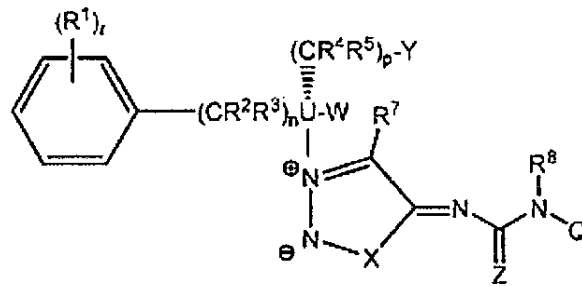
(1a-2) 、

20



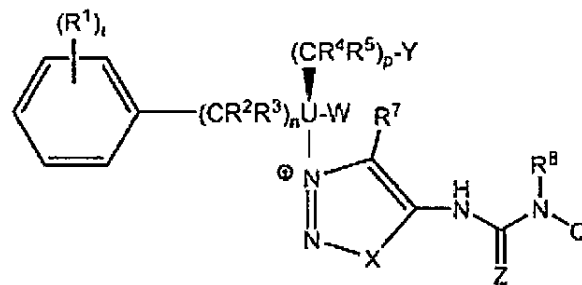
(1b-1) 、

30



(1b-2) 、

40

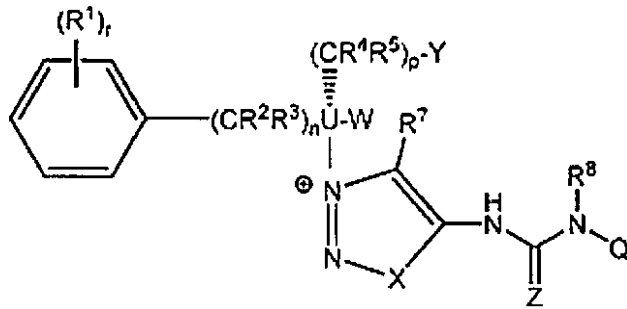


(1c-1) 、

【0008】

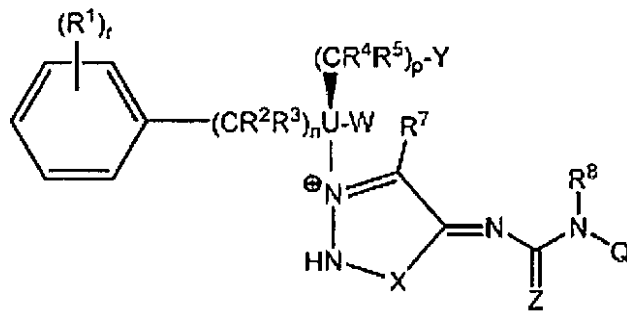
50

【化2】



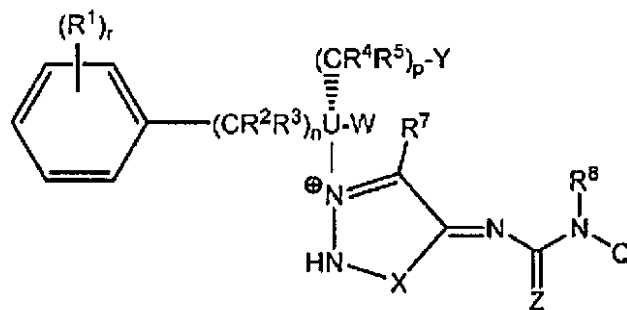
(Ic-2).

10



(Id-1).

20



(Id-2).

30

【0009】

またはそれらの薬剤として許容される塩を提供し、ここで、UはCまたはNであり、各R¹は、独立した、H、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオ、-CN、-OH、-SH、ハロ、ハロアルキル、-NO₂、-N(=O)₂、-C(=O)OH、-NH₂、-CF₃、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、-C(=O)H、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アミノスルフィニル、ジアルキルアミノスルフィニル、モノアルキルアミノスルフィニル、アミノスルホニル、モノアルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、モノアルキルアミノスルホニルアルキル、ジアルキルアミノスルホニルアルキル、アミノスルフィニルアルキル、モノアルキルアミノスルフィニルアルキルまたはジアルキルアミノスルフィニルアルキルであり、ここで、rは0、1、2、3、4または5であり、各R²およびR³は、独立した、H、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオ、-CN、-OH、-SH、ハロ、ハロアルキル、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂、-CF

40

50

$3、 -NH(C_1 - C_6 \text{アルキル})、 -N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2、 -C(=O)H、$ アルコキシカルボニル、カルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アミノスルフィニル、ジアルキルアミノスルフィニル、モノアルキルアミノスルフィニル、アミノスルホニル、モノアルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、モノアルキルアミノスルホニルアルキル、ジアルキルアミノスルホニルアルキル、アミノスルフィニルアルキル、モノアルキルアミノスルフィニルアルキル、ジアルキルアミノスルフィニルアルキル、アリーールまたはアリーール $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、 n は 0、1、2、3 または 4 であり、各 R^4 および R^5 は、独立した、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、ハロ、ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $-C(=O)H$ 、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アミノスルフィニル、ジアルキルアミノスルフィニル、モノアルキルアミノスルフィニル、アミノスルホニル、モノアルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、モノアルキルアミノスルホニルアルキル、ジアルキルアミノスルホニルアルキル、アミノスルフィニルアルキル、モノアルキルアミノスルフィニルアルキル、ジアルキルアミノスルフィニルアルキル、アリーールまたはアリーール $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、 p は 0、1、2、3 または 4 であり、 W は H または $C_1 - C_6$ アルキルであり、 Y は、H、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、ハロ、ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $-C(=O)H$ 、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アミノスルフィニル、ジアルキルアミノスルフィニル、モノアルキルアミノスルフィニル、アミノスルホニル、モノアルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、モノアルキルアミノスルホニルアルキル、ジアルキルアミノスルホニルアルキル、アミノスルフィニルアルキル、モノアルキルアミノスルフィニルアルキルまたはジアルキルアミノスルフィニルアルキルであり、 X は O または S であり、 Z は O または S であり、 R^7 は H または ハロであり、 Q は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリーール、 $C_1 - C_6$ アルキルアリーール、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルまたはヘテロアリーールであり、それらの各々は任意に $-(R^6)_t$ と置換され、ここで、 t は 0、1、2、3、4 または 5 であり、 R^8 は、H または $C_1 - C_6$ アルキルであり、各 R^6 は、独立した、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、ハロ、ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-N(=O)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-S(=O)_2OH$ 、 $-NH(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)C_1 - C_6 \text{アルキル}$ 、 $-C(=O)C_1 - C_6 \text{アルコキシ}$ 、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アミノスルフィニル、ジアルキルアミノスルフィニル、モノアルキルアミノスルフィニル、アミノスルホニル、モノアルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、モノアルキルアミノスルホニルアルキル、ジアルキルアミノスルホニルアルキル、アミノスルフィニルアルキル、モノアルキルアミノスルフィニルアルキルまたはジアルキルアミノスル

10

20

30

40

50

フィニルアルキルである。

【0010】

本開示はまた、式I a - 1、式I a - 2、式I b - 1、式I b - 2、式I c - 1、式I c - 2、式I d - 1もしくは式I d - 2の化合物、またはそれらの薬剤として許容される塩を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、この組成物は、抗パーキンソン病剤、ジスキネジアを治療するのに用いられる薬剤、またはジスキネジアを誘発する薬剤である他の治療薬をさらに含む。

【0011】

本開示はまた、式I a - 1、式I a - 2、式I b - 1、式I b - 2、式I c - 1、式I c - 2、式I d - 1もしくは式I d - 2の化合物、またはそれらの薬剤として許容される塩を含む組成物の化合物を約1 mg乃至約1000 mg含むタブレット、ゲルキャップまたはカプセルの形での経口投与のための製剤を提供する。いくつかの実施形態では、この製剤は、抗パーキンソン病剤、ジスキネジアを治療するのに用いられる薬剤、またはジスキネジアを誘発する薬剤から選択される他の治療薬をさらに含む。

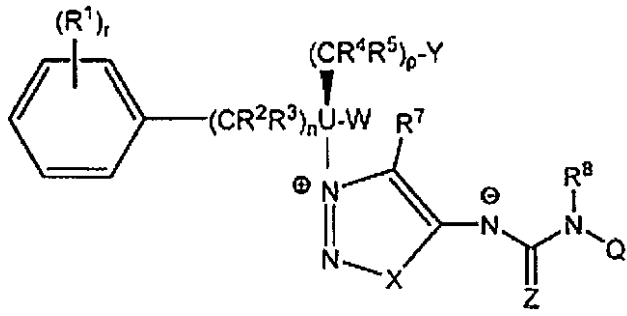
10

【0012】

本開示はまた、式I a - 1、式I a - 2、式I b - 1、式I b - 2、式I c - 1、式I c - 2、式I d - 1もしくは式I d - 2の化合物、

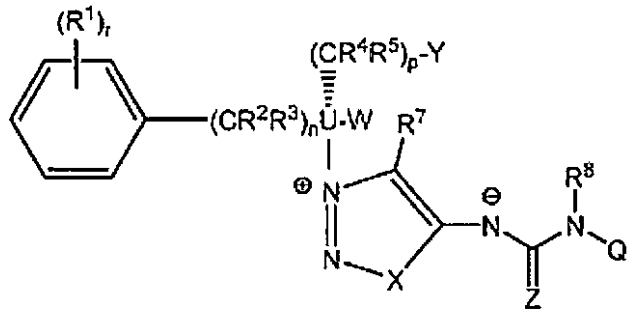
【0013】

【化3】



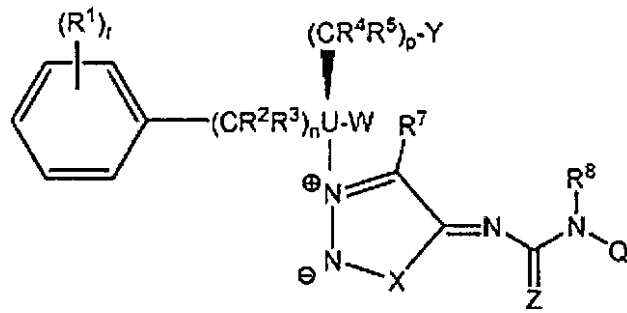
(1a-1)

10



(1a-2)

20

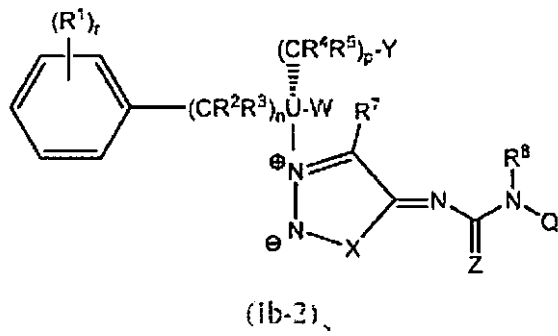


(1b-1)

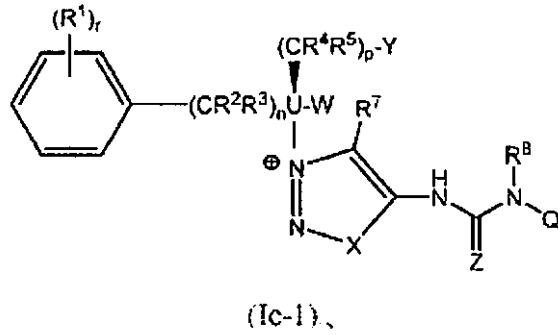
30

【0014】

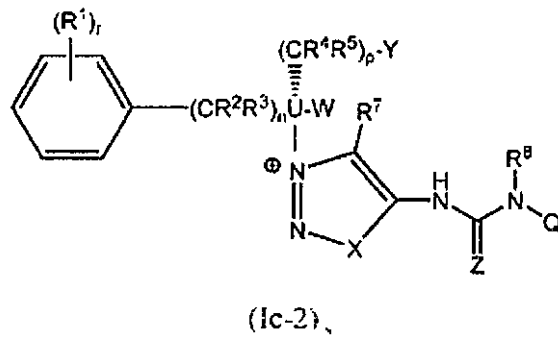
【化4】



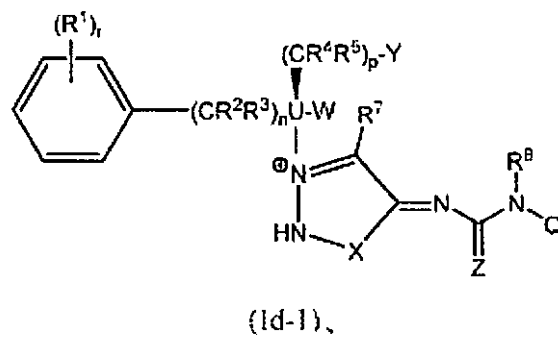
10



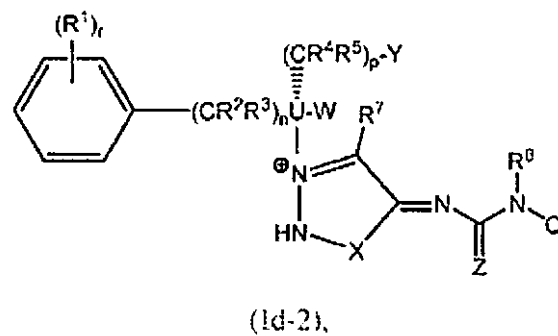
20



30



40



【0015】

またはそれらの薬剤として許容される塩を含む組成物の有効量を必要とする哺乳動物に投与するステップを含む、哺乳動物のジスキネジアまたは他の障害の治療方法を提供し、

50

$C_1 - C_6$ アルキル、アリール、 $C_1 - C_6$ アルキルアリール、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルまたはヘテロアリールであり、それらの各々は任意に $-(R^6)_t$ と置換され、ここで、 t は 0、1、2、3、4 または 5 であり、 R^6 は、H または $C_1 - C_6$ アルキルであり、各 R^6 は、独立した、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、ハロ、ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-N(=O)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-S(=O)_2OH$ 、 $-NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)C_1 - C_6$ アルキル、 $-C(=O)C_1 - C_6$ アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アミノスルフィニル、ジアルキルアミノスルフィニル、モノアルキルアミノスルフィニル、アミノスルホニル、モノアルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、モノアルキルアミノスルホニルアルキル、ジアルキルアミノスルホニルアルキル、アミノスルフィニルアルキル、モノアルキルアミノスルフィニルアルキルまたはジアルキルアミノスルフィニルアルキル、またはそれら薬剤として許容される塩であり、他の障害は、下肢静止不能症候群（薬剤誘発性または特発性）、薬物誘発性ジストニア、舞蹈病（ハンティングトン病、毒素誘発性舞蹈病、シデナム（Sydenham）舞蹈病、妊娠舞蹈病、ウィルソン病、薬物誘発性舞蹈病、ならびに代謝性および内分泌系舞蹈病）、顔面けいれん（運動、音声、単純、複雑およびトゥレット症候群など）、ジストニア（急性、全身性、限局性、分節性、性的、中間性、心因性および急性ジストニア反応など）、Sodemytopi c パーキンソン病、常同性運動障害（自閉症、遺伝性および小児性関連運動障害など）、強迫性障害、ナルコレプシー（脱力発作など）、伝達性海綿状脳症（クロイツフェルト・ヤコブ病およびクールーなど）、神経有棘赤血球症、発作およびけいれん、アテトーシス（ハンチントン病、呼吸停止、新生児黄疸および脳卒中関連など）、または脳性小児まひである。

【0016】

いくつかの実施形態では、ジスキネジアはレボドパ誘発性ジスキネジア、慢性もしくは遅発性ジスキネジア、または口腔顔面ジスキネジアである。

【0017】

本開示はまた、式 Ia - 1、式 Ia - 2、式 Ib - 1、式 Ib - 2、式 Ic - 1、式 Ic - 2、式 Id - 1 もしくは式 Id - 2 の化合物、またはそれらの薬剤として許容される塩の化合物であって、ジスキネジア（レボドパ誘導性ジスキネジア、慢性もしくは遅発性ジスキネジア、または口腔顔面ジスキネジアなど）、下肢静止不能症候群（薬剤誘発性または特発性）、薬物誘発性ジストニア、舞蹈病（ハンティングトン病、毒素誘発性舞蹈病、シデナム（Sydenham）舞蹈病、妊娠舞蹈病、ウィルソン病、薬物誘発性舞蹈病、ならびに代謝性および内分泌系舞蹈病）、顔面けいれん（運動、音声、単純、複雑およびトゥレット症候群など）、ジストニア（急性、全身性、限局性、分節性、性的、中間性、心因性および急性ジストニア反応など）、Sodemytopi c パーキンソン病、常同性運動障害（自閉症、遺伝性および小児性関連運動障害など）、強迫性障害、ナルコレプシー（脱力発作など）、伝達性海綿状脳症（クロイツフェルト・ヤコブ病およびクールーなど）、神経有棘赤血球症、発作およびけいれん、アテトーシス（ハンチントン病、呼吸停止、新生児黄疸および脳卒中関連など）を治療するための化合物を提供する。

【0018】

本開示はまた、式 Ia - 1、式 Ia - 2、式 Ib - 1、式 Ib - 2、式 Ic - 1、式 Ic - 2、式 Id - 1 もしくは式 Id - 2 の化合物、またはそれらの薬剤として許容される塩の化合物であって、ジスキネジア（レボドパ誘導性ジスキネジア、慢性もしくは遅発性ジスキネジア、または口腔顔面ジスキネジアなど）、下肢静止不能症候群（薬剤誘発性または特発性）、薬物誘発性ジストニア、舞蹈病（ハンティングトン病、毒素誘発性舞蹈病、シデナム（Sydenham）舞蹈病、妊娠舞蹈病、ウィルソン病、薬物誘発性舞蹈病

10

20

30

40

50

、ならびに代謝性および内分泌系舞蹈病)、顔面けいれん(運動、音声、単純、複雑およびトゥレット症候群など)、ジストニア(急性、全身性、限局性、分節性、性的、中間性、心因性および急性ジストニー反応など)、Sodemytopi cパーキンソン病、常同性運動障害(自閉症、遺伝性および小児性関連運動障害など)、強迫性障害、ナルコレプシー(脱力発作など)、伝達性海綿状脳症(クロイツフェルト・ヤコブ病およびクールーなど)、神経有棘赤血球症、発作およびけいれん、アテトーシス(ハンチントン病、呼吸停止、新生児黄疸および脳卒中関連など)を治療するための薬剤の製造で使用するための化合物を提供する。

【0019】

本開示はまた、式I a - 1、式I a - 2、式I b - 1、式I b - 2、式I c - 1、式I c - 2、式I d - 1もしくは式I d - 2の化合物、またはそれらの薬剤として許容される塩の化合物であって、ジスキネジア(レボノパ誘導性ジスキネジア、慢性もしくは遅発性ジスキネジア、または口腔顔面ジスキネジアなど)、下肢静止不能症候群(薬剤誘発性または特発性)、薬物誘発性ジストニア、舞蹈病(ハンティングトン病、毒素誘発性舞蹈病、シデナム(Sydenham)舞蹈病、妊娠舞蹈病、ウィルソン病、薬物誘発性舞蹈病、ならびに代謝性および内分泌系舞蹈病)、顔面けいれん(運動、音声、単純、複雑およびトゥレット症候群など)、ジストニア(急性、全身性、限局性、分節性、性的、中間性、心因性および急性ジストニー反応など)、Sodemytopi cパーキンソン病、常同性運動障害(自閉症、遺伝性および小児性関連運動障害など)、強迫性障害、ナルコレプシー(脱力発作など)、伝達性海綿状脳症(クロイツフェルト・ヤコブ病およびクールーなど)、神経有棘赤血球症、発作およびけいれん、アテトーシス(ハンチントン病、呼吸停止、新生児黄疸および脳卒中関連など)を治療するための化合物を提供する。

【0020】

本開示はまた、式I a - 1、式I a - 2、式I b - 1、式I b - 2、式I c - 1、式I c - 2、式I d - 1もしくは式I d - 2の化合物、またはそれらの薬剤として許容される塩の化合物であって、ジスキネジア(レボノパ誘導性ジスキネジア、慢性もしくは遅発性ジスキネジア、または口腔顔面ジスキネジアなど)、下肢静止不能症候群(薬剤誘発性または特発性)、薬物誘発性ジストニア、舞蹈病(ハンティングトン病、毒素誘発性舞蹈病、シデナム(Sydenham)舞蹈病、妊娠舞蹈病、ウィルソン病、薬物誘発性舞蹈病、ならびに代謝性および内分泌系舞蹈病)、顔面けいれん(運動、音声、単純、複雑およびトゥレット症候群など)、ジストニア(急性、全身性、限局性、分節性、性的、中間性、心因性および急性ジストニー反応など)、Sodemytopi cパーキンソン病、常同性運動障害(自閉症、遺伝性および小児性関連運動障害など)、強迫性障害、ナルコレプシー(脱力発作など)、伝達性海綿状脳症(クロイツフェルト・ヤコブ病およびクールーなど)、神経有棘赤血球症、発作およびけいれん、アテトーシス(ハンチントン病、呼吸停止、新生児黄疸および脳卒中関連など)を治療するための薬剤の製造における化合物を提供する。

【0021】

本開示はまた、乱された睡眠スケジュールにより特徴付けられる睡眠障害を治療するための、およびパーキンソン病を治療するための、式I a - 1、式I a - 2、式I b - 1、式I b - 2、式I c - 1、式I c - 2、式I d - 1もしくは式I d - 2の化合物、またはそれらの薬剤として許容される塩、またはそれらを含む組成物を提供する。

【0022】

本開示はまた、乱された睡眠スケジュールにより特徴付けられる睡眠障害を治療するための、およびパーキンソン病を治療するための薬剤の製造における、式I a - 1、式I a - 2、式I b - 1、式I b - 2、式I c - 1、式I c - 2、式I d - 1もしくは式I d - 2の化合物、またはそれらの薬剤として許容される塩、またはそれらを含む組成物を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0023】

10

20

30

40

50

【図1】図1Aおよび1Bは、6-OHDAにより片側を損傷されたSDラットに対するL-ドーパ投与およびシドノカルブ投与それぞれの結果を示す。

【図2】図2は、6-OHDAにより処理されたラットにおけるL-ドーパ誘発ジスキネジアをテソフェンシンではなく、シドノカルブが改善することを示す。

【図3】図3は、運動機能におけるL-ドーパ有効性へのシドノカルブの効果を示す。

【図4】図4は、自発運動および感覚運動パラメータが評価されたオープンフィールド活動の結果を示す。

【図5】図5は、脳および筋肉活動をモニタリングする脳波分析時に、賦形剤に比べて、シドノカルブ用量に依存して増加した覚醒時間を示す。

【図6-1】図6は、異常肢、口および顔運動について個別の動物にレート付けすることにより評価される、長期間L-ドーパの単独またはシドノカルブとの組み合わせの効果を示す。

10

【図6-2】図6-1の続き。

【図7】図7は、エタノールベースの製剤が複数の時点で僅かに高い血漿レベルをもたらすことを示す薬剤の製剤化のPKプロファイルを示す。

【図8】図8は、6-OHDA処理ラットにおいて、L-ドーパ誘発ジスキネジアにおけるシドノカルブの経口投与による効果の評価を示す。

【図9】図9は、2週間の間、L-ドーパと共に、シドノカルブの有無で処理された6-OHDAにより片側を損傷させたラットにおける前肢調整ステップ試験での運動機能へのシドノカルブの効果を示す。

20

【図10】図10は、L-ドーパで処理された6-OHDAにより片側を損傷させたラットにおける前肢調整ステップ試験での運動機能へのシドノカルブの経口投与の効果を示す。

【図11】図11は、L-ドーパで処理されなかった6-OHDAにより片側を損傷させたラットにおける異常不随意運動への影響を示す。

【発明を実施するための形態】

【0024】

本発明で使用されているように、単数表現は、コンテキストが明らかに別様に示さない限り、「少なくとも1つ」または「1つまたは複数」を意味する。

【0025】

本明細書で使用されているように、用語「約」は、数値が近似であり、小さい変化が開示された実施形態の実行に大きく影響しないことを意味する。数値限定が用いられる場合、コンテキストにより別様に示されていない限り、「約」は、数値が±10%だけ変化し得、開示された実施形態の範囲内に維持されることを意味する。

30

【0026】

本明細書で使用されているように、用語「アルケニル基」は、1つまたは複数の二重結合を有する一価の分岐していないまたは分岐した炭化水素鎖を意味する。アルケニル基の二重結合は、他の不飽和基に非共役または共役させ得る。適するアルケニル基は、ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、2-エチルヘキセニル、2-プロピル-2-ブテニル、4-(2-メチル-3-ブテン)-ペンテニルなどの(C₂-C₆)アルケニル基を含むが、それらに限定されない。アルケニル基は、1つまたは2つの適する置換基と非置換または置換され得る。

40

【0027】

本明細書で使用されているように、用語「アルコキシ基」は-O-アルキル基を意味し、アルキルは本明細書で定義された通りである。アルコキシ基は、1つまたは2つの適する置換基と非置換または置換され得る。いくつかの実施形態では、アルキルオキシ基のアルキル鎖は、本明細書で、たとえば、「(C₁-C₆)アルコキシ」と称されていて、長さが炭素原子1乃至6個分である。

【0028】

本明細書で使用されているように、用語「アルコキシスルホニル」は、部分-S(=O

50

)₂O - アルキルを意味し、これにおけるアルキルは本明細書で定義された通りである。

【0029】

本明細書で使用されているように、用語「アルコキシスルホニルオキシ」は、部分 - OS (= O)₂O - アルキルを意味し、これにおけるアルキルは本明細書で定義された通りである。

【0030】

本明細書で使用されているように、用語「アルキル」または「アルキル基」は、飽和、一価の非分岐または分岐炭化水素鎖を意味する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2 - メチル - 1 - プロピル、2 - メチル - 2 - プロピル、2 - メチル - 1 - ブチル、3 - メチル - 1 - ブチル、2 - メチル - 3 - ブチル、2, 2 - ジメチル - 1 - プロピル、2 - メチル - 1 - ペンチル、3 - メチル - 1 - ペンチル、4 - メチル - 1 - ペンチル、2 - メチル - 2 - ペンチル、3 - メチル - 2 - ペンチル、4 - メチル - 2 - ペンチル、2, 2 - ジメチル - 1 - ブチル、3, 3 - ジメチル - 1 - ブチル、2 - エチル - 1 - ブチル、ブチル、イソブチル、t - ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルなどの (C₁ - C₆) アルキル基、ならびにヘブチルおよびオクチルなどのより長いアルキル基が挙げられるが、それらに限定されない。アルキル基は、1つまたは2つの適する置換基と非置換または置換され得る。

【0031】

本明細書で使用されているように、用語「アルキルスルホニル」は、部分 - S (= O)₂ - アルキルを意味し、これにおけるアルキルは本明細書で定義された通りである。

【0032】

本明細書で使用されているように、用語「アルキルスルホニルアルキル」は、部分 - アルキル - S (= O)₂ - アルキルを意味し、これにおけるアルキル (各例) は本明細書で定義された通りである。

【0033】

本明細書で使用されているように、用語「アルキルスルホニルアミノ」は、部分 - NH S (= O)₂ - アルキルを意味し、これにおけるアルキルは本明細書で定義された通りである。

【0034】

本明細書で使用されているように、用語「アルキルスルホニルオキシ」は、部分 - OS (= O)₂ - アルキルを意味し、これにおけるアルキルは本明細書で定義された通りである。

【0035】

本明細書で使用されているように、用語「アルキニル基」は、1つまたは複数の三重結合を有する一価の非分岐または分岐炭化水素鎖を意味する。アルキニル基の三重結合は、他の不飽和基に非共役または共役され得る。適するアルキニル基としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニル、4 - メチル - 1 - ブチニル、4 - プロピル - 2 - ペンチニルおよび4 - ブチル - 2 - ヘキシニルなどの (C₂ - C₆) アルキニル基が挙げられるが、それらに限定されない。アルキニル基は、1つまたは2つの適する置換基と非置換または置換され得る。

【0036】

本明細書で使用されているように、用語「アミノスルホニル」は、部分 - S (= O) NH₂を意味する。

【0037】

本明細書で使用されているように、用語「アミノスルホニルアルキル」は、部分 - アルキル - S (= O) NH₂を意味し、これにおけるアルキルは本明細書で定義された通りである。

【0038】

本明細書で使用されているように、用語「アミノスルホニル」は、部分 - S (= O)₂ NH₂を意味する。

【 0 0 3 9 】

本明細書で使用されているように、用語「アミノスルホニルアルキル」は、部分 - アルキル - $S(=O)_2-NH_2$ を意味し、これにおけるアルキルは本明細書で定義された通りである。

【 0 0 4 0 】

本明細書で使用されているように、用語「アラルキル基」は、上記の定義の通り、アリーール基およびアルキル基の両方を結合させた 6 乃至 20 個の炭素原子を有する部分を意味する。本明細書に記載されている化合物の何れかのアラルキル部分は、本明細書に記載されている置換基の 1 つまたは複数と任意に置換されてもよい。

【 0 0 4 1 】

本明細書で使用されているように、用語「アリーール基」は、炭素および水素原子を含む単環式または多環式芳香族系ラジカルを意味する。適するアリーール基の例としては、フェニル、トリル、アンタセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニルおよびナフチル、ならびに 5, 6, 7, 8 - テトラはなどのベンゾ縮合炭素環部分が挙げられるが、それらに限定されない。アリーール基は、1 つまたは 2 つの適する置換基と非置換または置換され得る。いくつかの実施形態では、アリーール基は単環式環であり、この環は 6 個の炭素原子を含み、本明細書では「(C₆)アリーール」と称せられる。

【 0 0 4 2 】

本明細書で使用されているように、用語「アラルキル」は、アリーール基およびアルキル基の両方を結合させる 6 乃至 20 個の炭素原子を有する部分を意味する。本明細書に記載されている化合物のアラルキル部分は、本明細書で記載している置換基の 1 つまたは複数と任意に置換されてもよい。

【 0 0 4 3 】

本明細書で使用されているように、用語「アリーールオキシ基」は - O - アリーール基を意味し、これにおけるアリーールは本明細書で定義された通りである。アリーールオキシ基は、1 つまたは 2 つの適する置換基と非置換または置換され得る。いくつかの実施形態では、アリーールオキシ基のアリーール環は単環式環であり、この環は 6 個の炭素原子を含み、本明細書では「(C₆)アリーールオキシ」と称せられる。

【 0 0 4 4 】

本明細書で使用されているように、用語「ベンジル」は - CH₂ - フェニルを意味する。

【 0 0 4 5 】

本明細書で使用されているように、用語「カルバルコキシ」は部分 - C(=O)O - アルキルを意味し、これにおけるアルキルは本明細書で定義された通りである。

【 0 0 4 6 】

本明細書で使用されているように、用語「カルボニル」は、化学式 - C(O) - の二価の基である。

【 0 0 4 7 】

本明細書で使用されているように、用語「カルボキサミド」は部分 - C(=O)O - NR'R'' を意味し、R' および R'' は、各々独立して、H、アルキル、アリーールまたはアラルキルを表し、これらすべては本明細書で定義された通りである。

【 0 0 4 8 】

本明細書で使用されているように、本明細書に記載されている用語「化合物」は、集合的に、化学式 I の化合物およびそれらの医学的に許容可能な塩を意味する。これらの化合物は、本明細書において、それらの化学構造および/または化学名により識別される。化合物が、化学構造および化学名の両方により参照され、その化学構造および化学名が矛盾する場合、その化学構造は化合物の独自性を決定する。化合物は、1 つまたは複数のキラ中心および/または二重結合を含んでもよく、したがって、二重結合異性体（すなわち、幾何学異性体）、エナンチオマーまたはジアステレオマーなどの立体異性体として存在する。本明細書で図示される化学構造、本明細書に記載されている化合物は、対応する化

10

20

30

40

50

合物のエナンチオマーまたはジアステレオマーのすべてを、すなわち、立体異性体的に純粋な形状（たとえば、幾何学的に純粋な、エナンチオマー的に純粋な、またはジアステレオマー的に純粋な）ならびにエナンチオマーおよびジアステレオマー混合物の両方を包含する。エナンチオマーおよびジアステレオマー混合物は、キラル相ガスクロマトグラフ、キラル相液体クロマトグラフ、キラル塩複合体としての化合物の結晶化またはキラル溶媒中での化合物の結晶化などの周知の方法により、それらの成分のエナンチオマーおよびジアステレオマーに分解され得る。エナンチオマーおよびジアステレオマーはまた、周知の非対称合成法により、立体異性体的に純粋なまたはエナンチオマー的に純粋なまたはエナンチオマー的に純粋な中間体、試薬および触媒から得うる。

【 0 0 4 9 】

本明細書で使用されているように、用語「～を含む」（および「～を含む」および「からなる」などの（～を含む）の任意の表現）、「～を有する」、「～を含有する」または「～を包含する」は包含的であり、または制約がなく、および、付加的で列挙されていない要素または方法のステップを排除しない。

【 0 0 5 0 】

本明細書で使用されているように、用語「ジアルキルアミノスルフィニル」は、部分 - $S(=O)NR'R''$ を意味し、ここで、 R' および R'' の各々は、独立して、H、アルキル、アリールまたはアラルキルを表し、それらのすべては本明細書で定義されている。

【 0 0 5 1 】

本明細書で使用されているように、用語「ジアルキルアミノスルフィニルアルキル」は、部分 - アルキル - $S(=O)NR'R''$ を意味し、ここで、アルキルは本明細書で定義されていて、 R' および R'' の各々は、独立して、H、アルキル、アリールまたはアラルキルを表し、それらのすべては本明細書で定義されている。

【 0 0 5 2 】

本明細書で使用されているように、用語「ジアルキルアミノスルホニル」は、部分 - $S(=O)_2NR'R''$ を意味し、ここで、 R' および R'' の各々は、独立して、H、アルキル、アリールまたはアラルキルを表し、それらのすべては本明細書で定義されている。

【 0 0 5 3 】

本明細書で使用されているように、用語「ジアルキルアミノスルホニルアルキル」は、部分 - アルキル - $S(=O)_2 - NR'R''$ を意味し、ここで、アルキルは本明細書で定義されていて、 R' および R'' の各々は、独立して、H、アルキル、アリールまたはアラルキルを表し、それらのすべては本明細書で定義されている。

【 0 0 5 4 】

本明細書で使用されているように、用語「ハロゲン」および「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素および/またはヨウ素を意味する。

【 0 0 5 5 】

本明細書で使用されているように、用語「ヘテロアリール基」は、炭素原子、水素原子、および1つまたは複数のヘテロ原子であって、好適には、窒素、酸素および硫黄から独立して選択された1つ乃至3つのヘテロ原子を含む単環または多環芳香族環を意味する。ヘテロアリール基の例示としての例としては、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジリル、トリアジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、(1, 2, 3) - および (1, 2, 4) - トリアゾリル、ピラジニル (1, 2 - および 1, 4 -)、ピリミジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、フェニル、イソオキサゾリルおよびオキサゾリルが挙げられるが、それらに限定されない。ヘテロアリール基は、1つまたは2つの好適な置換基により非置換または置換され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は単環式環であり、この環は、2つ乃至5つの炭素および1つ乃至3つのヘテロ原子を含み、本明細書では「(C₂ - C₅)ヘテロアリール」と称される。

10

20

30

40

50

【0056】

本明細書で使用されているように、用語「ヘテロシクロアルキル基」は、炭素原子、水素原子、および少なくとも1つのヘテロ原子であって、好適には、窒素、酸素および硫黄から選択された1つ乃至3つのヘテロ原子を含み、飽和していない単環または多環芳香族環を意味する。ヘテロシクロアルキル基の例としては、ピロリジニル、ピロリジノ、ペリリジニル、ペリリジノ、ピペラジニル、ピペラジノ、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノおよびピラニルが挙げられるが、それらに限定されない。ヘテロシクロアルキル基は1つまたは2つの好適な置換基により非置換または置換され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は単環式または二環式環、もしくは単環式環であり、この環は、3つ乃至6つの炭素および1つ乃至3つのヘテロ原子を含み、本明細書では「(C₁-C₆)ヘテロシクロアルキル」と称される。

10

【0057】

本明細書で使用されているように、用語「多環ラジカル」または「複素環式環」はヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を意味する。

【0058】

本明細書で使用されているように、用語「ヒドロカルビル基」は、1つまたは2つの好適な置換基により任意に置換された(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニルおよび(C₂-C₈)アルキニルから選択された一価の基を意味する。いくつかの実施形態では、ヒドロカルビル基の炭化水素鎖は長さが1つ乃至6つの炭素原子から成り、本明細書では「(C₁-C₆)ヒドロカルビル」と称される。

20

【0059】

本明細書で使用されているように、用語「ヒドロキシスルホニル」は部分-S(=O)₂OHと意味する。

【0060】

本明細書で使用されているように、用語「ヒドロキシスルホニルオキシ」は部分-O S(=O)₂OHと意味する。

【0061】

本明細書で使用されているように、用語「を必要とする」は、動物または哺乳動物が特定の方法または処理の必要性を有するとして特定されたことを意味する。いくつかの実施形態では、その特定は任意の診断手段によって可能である。本明細書に記載されている任意の方法および治療において、動物または哺乳動物はその方法および治療を必要とし得る。

30

【0062】

本明細書で使用されているように、用語「単離される」は、本明細書に記載されている化合物が、(a)植物などの自然のソースまたは最近の培養などの細胞、もしくは(b)従来の技術などによる合成有機化学反応混合物の他の成分から分離されることを意味する。

【0063】

哺乳動物(たとえば、獣医学的使用のための動物または臨床的使用のためのヒト)に投与されるとき、本明細書に記載されている化合物は、単離された形態で投与されてもよい。本明細書で使用されているように、用語「単離される」は、化合物が(a)植物などの自然のソースまたは細菌の培養などの細胞、もしくは(b)従来の技術などによる合成有機化学反応混合物の他の成分から分離されて、その化合物が純化されることを意味する。本明細書で使用されているように、用語「純化される」は、単離されたときに、単離されたものが、単離されたものの重量で化合物の少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%または少なくとも99%を含むことを意味する。

40

【0064】

本明細書で使用されているように、用語「モノアルキルアミノスルフィニル」は部分-S(=O)NHR'を意味し、ここで、R'はH、アルキル、アリールまたはアラルキルを表し、それらのすべては本明細書で定義されている。

50

【 0 0 6 5 】

本明細書で使用されているように、用語「モノアルキルアミノスルフィニルアルキル」は部分 - アルキル - S (= O) N H R ' を意味し、R ' は、H、アルキル、アリールまたはアラルキルを表し、それらのすべては本明細書で定義されている。

【 0 0 6 6 】

本明細書で使用されているように、用語「モノアルキルアミノスルホニル」は部分 - S (= O)₂ N H R ' を意味し、ここで、アルキルは本明細書で定義されていて、R ' は、H、アルキル、アリールまたはアラルキルを表し、それらのすべては本明細書で定義されている。

【 0 0 6 7 】

本明細書で使用されているように、用語「モノアルキルアミノスルホニルアルキル」は部分 - アルキル - S (= O)₂ N H R ' を意味し、ここで、アルキルは本明細書で定義されていて、R ' は、H、アルキル、アリールまたはアラルキルを表し、それらのすべては本明細書で定義されている。

【 0 0 6 8 】

本明細書で使用されているように、用語「医薬的に許容可能な」は、米国連邦政府または州政府の監督機関により認可されること、もしくは、動物において、特に、ヒトにおいて使用するために米国薬局方または他の一般に認識されている薬局方により列挙されることを意味する。

【 0 0 6 9 】

本明細書で使用されているように、表現「薬剤として許容される塩」は、本組成物で用いられる化合物に存在してもよい酸性基または塩基性基の塩を含むが、それらに限定されない。性質が塩基性である本組成物に含まれる化合物は、種々の無機および有機酸を用いて多種多様な塩を形成することが可能である。そのような塩基性化合物の、医薬的に許容可能な酸付加塩を調製するのに用いられてもよい酸は、非毒性酸付加塩、すなわち、硫酸、クエン酸、マレイン酸、酢酸、シュウ酸、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、過クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、フタル酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酸性酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカル酸塩、糖酸塩、ぎ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩（すなわち、1, 1' - メチレン - ビス - (2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエ酸) ）を含むが、それらに限定されない。医薬的に許容可能な塩を生成する酸である。アミノ部分を含む本組成物に含まれる化合物は、上記の酸に加えて、種々のアミノ酸を用いて薬剤として許容される塩を生成してもよい。塩としての役割を果たしてもよい有機アミンの例としては、アンモニウム、トリメチルアンモニウム、ジエチルアンモニウムおよびトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウムが挙げられるが、それらに限定されない。性質が酸性である本組成物に含まれる化合物は、種々の医薬的に許容可能な陽イオンを用いて塩基塩を生成することができる。そのような塩の例としては、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、特に、カルシウム、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、亜鉛、アンモニウム、カリウムおよび鉄塩が挙げられるが、それらに限定されない。他の有用な塩は L - ドーパ塩である。

【 0 0 7 0 】

本明細書で使用されているように、用語「フェニル」は - C₆H₅ を意味する。フェニル基は、1つまたは2つの好適な置換基により非置換または置換され得る。

【 0 0 7 1 】

本明細書で使用されているように、用語「予防」または「予防する」は、特定の疾病または障害をもたらすリスクの低減を意味する。この用語は、疾病または障害の完全な除去を意味する必要はない。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 2 】

本明細書で使用されているように、用語「プロドラッグ」は、既知の直接作用する薬剤の誘導体であって、その誘導体は薬剤に比べて、向上した送出特性および治癒効果を有し、酵素または化学処理により活性な薬剤に変換される。

【 0 0 7 3 】

本明細書で使用されているように、用語「純化される」は、単離されたときに、単離されたものが、単離されたものの重量で化合物の少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%または少なくとも99%を含むことを意味する。

【 0 0 7 4 】

本明細書で使用されているように、「好適な置換基」は、本明細書に記載されている化合物またはそれらを調製するために有用な中間体の合成または医薬的有用性を無効にしない基を意味する。好適な置換基の例としては、(C₁-C₈)アルキル、(C₁-C₈)アルケニル、(C₁-C₈)アルキニル、(C₆)アリール、(C₃-C₅)ヘテロアリール、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₁-C₈)アルコキシ、(C₆)アリーロキシ、-CN、-OH、オキソ、ハロ、-NO₂、-CO₂H、-NH₂、-NH((C₁-C₈)アルキル)、-N((C₁-C₈)アルキル)₂、-NH((C₆)アリール)、-N((C₆)アリール)₂、-CHO、-CO((C₁-C₈)アルキル)、-CO((C₆)アリール)、-CO₂((C₁-C₈)アルキル)、-CO₂((C₆)アリール)、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、アルキルスルホニル、アミノスルフィニル、アルキルスルホニルオキシ、ジアルキルアミノスルフィニル、モノアルキルアミノスルフィニル、アミノスルホニル、モノアルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシルスルホニルオキシ、アルコキシルスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ヒドロキシルスルホニル、アルコキシルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、モノアルキルアミノスルホニルアルキル、ジアルキルアミノスルホニルアルキル、アミノスルフィニルアルキル、モノアルキルアミノスルフィニルアルキルおよびジアルキルアミノスルフィニルアルキルが挙げられるが、それらに限定されない。当業者は、本明細書に記載されている化合物の安定性ならびに薬理学的および合成活性に基づいて好適な置換基を容易に選択し得る。

【 0 0 7 5 】

本明細書で使用されているように、表現「治療上有効な量」は、本明細書に記載されている化合物の治療上の有効性により調整され、少なくとも1つの障害の悪影響が改善または緩和される。一実施形態では、本明細書に記載されている表現、組成物の「治療上有効な量」は、ジスキネジアを治療または予防する、本明細書に記載されている化合物の治療上の有効性により調整される。いくつかの実施形態では、有効量は任意のパラメータを減少させて、ジスキネジアは、少なくとも10%で、少なくとも20%で、少なくとも30%で、少なくとも40%で、少なくとも50%で、少なくとも60%で、少なくとも70%で、少なくとも80%で、少なくとも90%で、少なくとも95%で調整される。

【 0 0 7 6 】

本明細書で使用されているように、用語「治療」または「治療する」は、疾病もしくは障害の、または疾病もしくは障害の少なくとも1つの認識できる徴候の改善を意味する。他の実施形態では、「治療」または「治療する」は、少なくとも1つの測定可能な身体的パラメータの改善のことをいうが、それを必ずしも患者が認識する必要はない。さらに他の実施形態では、「治療」または「治療する」は、疾病または障害の進行を抑制すること、すなわち、身体的には、たとえば、認識可能な徴候の安定化、生理学的には、たとえば、身体的なパラメータの安定化、またはそれら両方を意味する。さらに他の実施形態では、「治療」または「治療する」は、疾病または障害の発現を遅らせることをいう。

【 0 0 7 7 】

本明細書の種々のところで、化合物の置換基は、基または範囲で開示されてもよい。範囲または基は、そのような基または範囲のメンバーの各々のおよびすべての個別のサブコンビネーションを含むことが特に意図されている。たとえば、用語「C₁₋₆アルキル」は

10

20

30

40

50

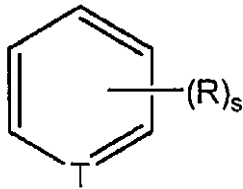
、メチル、エチル、プロピル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルおよび C_6 アルキルを個別に開示するように特に意図されている。

【0078】

変数が2回以上現れる化合物については、各変数は、変数を規定するマーカッシュ群から選択された異なる部分であり得る。たとえば、同じ化合物において同時に存在する2つのR基を有する構造が記載されている場合、それら2つのR基は、Rについて規定されたマーカッシュ群から選択された異なる部分を示し得る。他の実施例で下記の化学式の形態で指定されるとき、置換基「R」は環上に「s」個存在し得、「R」は各物質において異なる部分であり得る。さらに、上記の実施例では、変数Tが水素を含むように規定される場合、たとえば、TがCH、Nなどであるとき、任意のHが置換基と置換され得る。

10

【化5】



【0079】

明確化のために、別個の実施形態のコンテキストに記載されている、本開示の特定の特 20
 徴はまた、単独の実施形態における組み合わせで提供されることがさらに理解される。一方、簡潔化のために、単独の実施形態のコンテキストに記載されている、本開示の種々の特徴はまた、別個にまたは任意の好適なサブコンビネーションで提供され得る。

【0080】

本開示は、該当する場合には、本明細書に記載されている化合物の立体異性体、ジアステレオマーおよび光学立体異性体、それらの混合物、ならびにそれらの使用を含むことが理解される。さらに、本明細書に記載されている化合物の立体異性体、ジアステレオマーおよび光学立体異性体およびそれらの混合物は、本開示の範囲内にあることが理解される。非限定的な実施例として、その混合物はラセミ体であってもよく、その混合物は、特定の 30
 の一つの立体異性体を他の立体異性体に対して等分でない割合で有してもよい。さらに、化合物は、実質的に純粋な立体異性体、ジアステレオマーおよび光学立体異性体（エピマーなど）として提供され得る。

30

【0081】

本明細書に記載されている化合物のいずれもが非対称（たとえば、1つまたは複数の立体中心を有する）であってもよいとすれば、エナンチオマーおよびジアステレオマーなどの立体異性体のすべては、別段の指示がない限り、本開示の範囲内に含まれるように意図される。非対称に置換された炭素原子を含む化合物は、光学活性体またはラセミ体で単離され得る。光学活性な出発材料からの光学活性体の調製方法としては、ラセミ混合物の分割または立体選択的合成などが技術的に知られている。多くのオレフィンの幾何異性体、 $C=N$ 二重結合などはまた、本明細書に記載されている化合物中に存在し得、すべてのそ 40
 のような安定な異性体が、本開示において策定される。化合物のシスおよびトランス幾何異性体はまた、本開示の範囲内に含まれ、異性体混合物としてまたは個別の異性体として分離され得る。立体異性または幾何異性が可能である化合物が、特定のR/S構成またはシス/トランス構成に言及することなく、その構造および名前指定される場合、そのような異性体すべてが含まれることが意図されている。

40

【0082】

化合物のラセミ混合物の分割は、たとえば、任意の活性な塩を形成する有機酸であるキラル分割酸を用いた分別再結晶化を含む、技術的に知られている多くの方法のいずれかにより実行され得る。分別再結晶化のための適切な分割剤としては、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、およびカンファースルホン 50

50

酸などの種々の光学活性なカンファースルホン酸のD体およびL体などの任意活性な酸が挙げられるが、それらに限定されない。分別結晶化方法に適している他の分割剤としては、 α -メチルベンジルアミンの立体異性的に純粋な形態（たとえば、S体およびR体またはジアステレオマー的に純粋な形態）、2-フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、N-メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1,2-ジアミノシクロヘキサンなどが挙げられるが、それらに限定されない。ラセミ混合物の分割はまた、光学活性分割剤（たとえば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）を充填したカラムでの溶出により実行され得る。好適な溶出溶剤組成物は当業者により決定され得る。

【0083】

記載されている化合物が互変異性体を含んでもよい限りでは、そのような互変異性体すべてが含まれるように意図される。互変異性体は、陽子の同時移動と共に、単結合の隣接する二重結合との交換から生じる。互変異性体は、同じ実験式および全体の電荷を有する異性体プロトン化状態であるプロトン互変異性体を含む。プロトン移転互変異性体としては、ケトン-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対、アミド-イミド酸対、エナミン-イミン対および環状体が挙げられ、ここで、プロトンは、1H-および3Hイミダゾール、1H-、2H-および4H-1,2,4-トリアゾール、1H-および2H-イソインドールならびに1H-および2H-ピラゾールを含むが、それらに限定されない複素環系の2つまたは3つ以上の位置を占め得る。互変異性体は、適切な置換により、平衡状態または一態様に立体的に固定され得る。

【0084】

当業者は、式Ia-1、式Ia-2、式Ib-1、式Ib-2、式Ic-1、式Ic-2、式Id-1もしくは式Id-2の化合物は“内部塩”であり、図示されているように存在し得る。式Iaの化合物は式Ibの対応する化合物の互変異性体であることが理解される。当業者は、互変異性体が固相で別個の実体として存在してもよいが、溶液中で、互変異性体の対が、関連媒体において互変異性体の相対的な熱力学的安定性に依存して2つの互変異性体の一つもしくは他の互変異性形態または混合物と釣り合ってもよい。本出願で図示されている化合物としては、有効な互変異性体の形態および哺乳動物の体循環において生体内投与時に存在する形態が含まれる。

【0085】

当業者はまた、上記の式の各々は、式Ic-1、式Ic-2、式Id-1もしくは式Id-2の酸付加化合物をもたらす外部酸によりプロトン化され得る化合物を表現することも理解するであろう。これら化合物の各々において、五員複素（たとえば、オキサジアゾール）環における正電荷は、外部酸からもたらされるアニオンの負に帯電した対イオンと関連付けられる。この外部酸は、本明細書に記載されている医薬的に許容可能な酸のリストから選択されてもよい。

【0086】

当業者はまた、式Ia-1、式Ia-2、式Ib-1、式Ib-2、式Ic-1、式Ic-2、式Id-1もしくは式Id-2の化合物が、キラル中心を含み（U=Cの場合）、原子位置「U」においてかつUに結合された複素環から離れている3つの置換基は異なっていることを理解するであろう。本開示に列挙されている化合物は、これらキラル化合物のラセミ体、および式Ia-1、式Ia-2、式Ib-1、式Ib-2、式Ic-1、式Ic-2、式Id-1もしくは式Id-2に示されている個別のエナンチオマーの両方を含む。

【0087】

本明細書に記載されている化合物は、水和物および溶媒和物、ならびに無水形態および非溶媒和形態も含む。

【0088】

本明細書に記載されている化合物はまた、中間体または最終化合物において存在する原子のすべての同位体を含んでもよい。同位体は、同じ原子番号および異なる質量数を有する原子を含む。たとえば、水素の同位体は三重水素および重水素を含む。

10

20

30

40

50

【0089】

いくつかの実施形態では、化合物またはその塩は実質的に単離される。部分的な分離により、たとえば、本開示の化合物において濃縮された組成物を含み得る。実質的な分離により、本開示の化合物またはその塩の重量で、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%または少なくとも約99%を含む組成物を含み得る。化合物およびその塩を単離する方法は、技術的に決まった手順である。

【0090】

開示された化合物はその規定された形態に適するが、他の官能基が、類似する結果を見込んでその化合物に組み込まれ得る。特に、チオアミドおよびチオエステルはかなり類似する性質を有すると考えられる。芳香族環間の距離は化合物の幾何学パターンに影響し得、この距離は、任意に置換され得、またはアミノ酸、ジカルボン酸もしくはジアミンを含み得、長さを変える脂肪族鎖を組み込むことにより変更され得る。化合物内のモノマー間の距離および相対的配向は、アミド結合を付加原子を有する代替結合と置換することによっても変更され得る。カルボニル基のジカルボニルとの置換は、モノマー間の距離と、2つのカルボニル部分のアンチ・アレンジメント(anti-arrangement)を採用して、化合物の周期性を変更するジカルボニル単位の性質とを変更する。ピロメリット酸無水物は、化合物の構造および物理的性質を変更し得る単純なアミド結合に代わるさらなる他の結合を示す。固相有機化学の現代的な手法(E. A. HerntonおよびR. C. Sheppard, *Solid Phase Peptide Synthesis A Practical Approach* IRL Press Oxford 1989)は今日、5000ダルトンに迫る分子量を有する同質分散化合物の合成を可能にしている。他の置換のパターンは同様に有効である。

【0091】

本明細書に記載されている化合物はまた、所定の操作または生体内で、親化合物に対して、修飾が開裂されるように、化合物中に存在する官能基を修飾することにより調製され得るプロドラッグと呼ばれる誘導体を含んでもよい。プロドラッグの例としては、化合物のヒドロキシル基、アミノ基、スルフヒドリル基またはカルボキシル基に付加される1つまたは複数の分子部分を含み、および、患者に投与されるときに、遊離ヒドロキシル基、アミノ基、スルフヒドリル基またはカルボキシル基のそれぞれを形成するように生体内で開裂する、本明細書に記載されている本開示の化合物が挙げられる。プロドラッグの例としては、本開示の化合物におけるアルコールおよびアミン官能基の酢酸塩、ギ酸塩および安息香酸塩誘導体が挙げられるが、それらに限定されない。プロドラッグの調製および使用については、T. Higuchi等、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium SeriesおよびBioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に記載されていて、両者は参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【0092】

本明細書に記載されている化合物は、N-オキシドを形成し得るアミン官能基を含むようにも変更され得る。本明細書におけるアミン官能基を含む化合物の参照としては、N-オキシドが挙げられる。化合物が複数のアミン官能基を含む場合、1つまたは2つ以上の窒素原子が、N-オキシドを形成するように酸化され得る。N-オキシドの例としては、窒素含有複素環の第3級アミンまたは窒素原子のN-オキシドが挙げられる。N-オキシドは、過酸化水素または過酸(たとえば、ペルオキシカルボン酸)(Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscienceを参照されたい)などの酸化剤と対応するアミンの処理により形成され得る。

【 0 0 9 3 】

本明細書で示されている構造は、適した原子価を満たすのに必要な水素原子を省略してもよい。したがって、いくつかの実施例では、炭素原子または窒素原子は空の原子価 (open valency) を有する (すなわち、2つの結合のみを示す炭素原子は、暗黙的に、2つの水素原子にも結合され、さらに、単独の結合が示されている窒素原子は、暗黙的に、2つの水素原子にも結合される) ようにみえてもよい。たとえば、「-N」は、当業者には、「-NH₂」であるとみなされる。したがって、原子価が空である、本明細書に示されている何れの構造においても、水素原子が暗に示されており、単に簡潔にするために省略されている。

【 0 0 9 4 】

10

本明細書に記載されている化合物はまた、種々の電荷を帯びる状態も含み得る。たとえば、本明細書に記載されている化合物の何れかの1つまたは複数の部分は電荷を帯び得る。いくつかの実施例では、アミノ基を有する任意の部分が -NH₃⁺ であり得る。したがって、本明細書に記載されている任意の化合物に存在する各アミノ基は、独立して、-NH₂ または -NH₃⁺ であり得る。

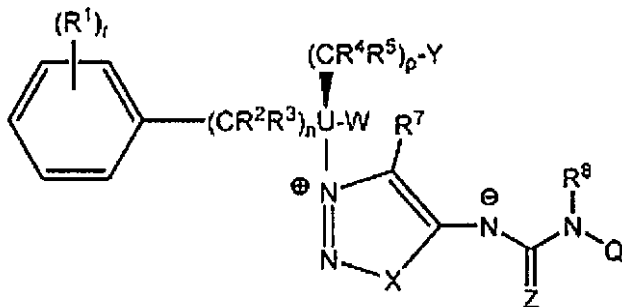
【 0 0 9 5 】

本開示は、下記の式 I a - 1、式 I a - 2、式 I b - 1、式 I b - 2、式 I c - 1、式 I c - 2、式 I d - 1 もしくは式 I d - 2 の1つまたは複数の化合物、

【 0 0 9 6 】

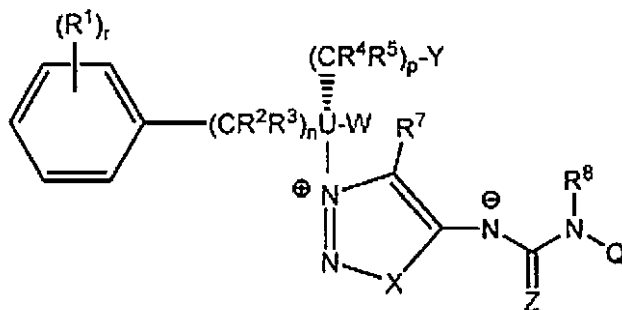
【化6】

20



(Ia-1),

30

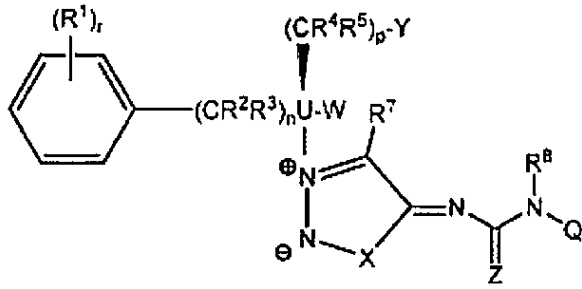


(Ia-2),

40

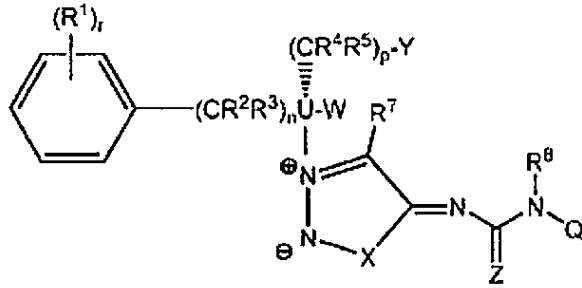
【 0 0 9 7 】

【化7】



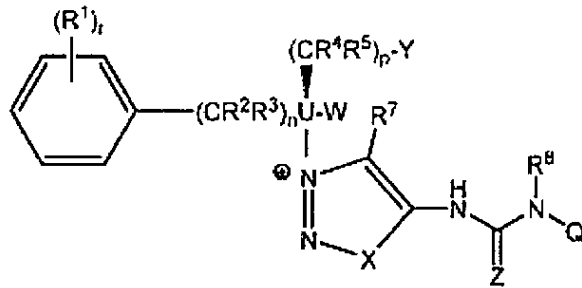
(Ib-1),

10



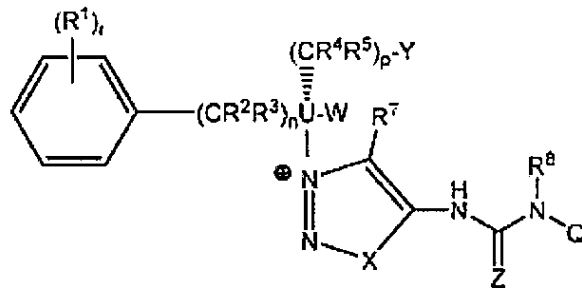
(Ib-2),

20



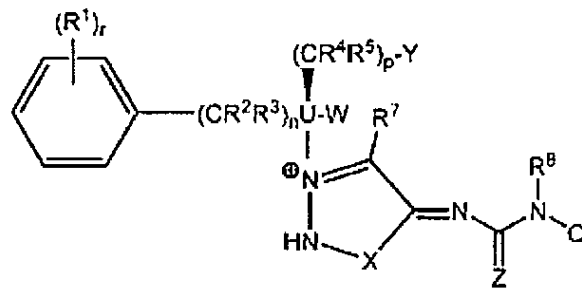
(Ic-1),

30



(Ic-2),

40

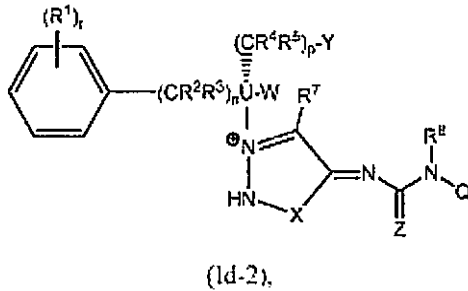


(Id-1),

【0098】

50

【化 8】



10

【 0 0 9 9 】

またはそれらの薬剤として許容される塩を提供し、ここで、UはCまたはNであり、各R¹は、独立した、H、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオ、-CH、-OH、-SH、ハロ、ハロアルキル、-NO₂、-N(=O)₂、-C(=O)OH、-NH₂、-CF₃、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、-C(=O)H、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アミノスルフィニル、ジアルキルアミノスルフィニル、モノアルキルアミノスルフィニル、アミノスルホニル、モノアルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシルスルホニルオキシ、アルコキシルスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ヒドロキシルスルホニル、アルコキシルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、モノアルキルアミノスルホニルアルキル、ジアルキルアミノスルホニルアルキル、アミノスルフィニルアルキル、モノアルキルアミノスルフィニルアルキルまたはジアルキルアミノスルフィニルアルキルであり、ここで、rは0、1、2、3、4または5であり、各R²およびR³は、独立した、H、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオ、-CN、-OH、-SH、ハロ、ハロアルキル、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂、-CF₃、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、-C(=O)H、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アミノスルフィニル、ジアルキルアミノスルフィニル、モノアルキルアミノスルフィニル、アミノスルホニル、モノアルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシルスルホニルオキシ、アルコキシルスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ヒドロキシルスルホニル、アルコキシルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、モノアルキルアミノスルホニルアルキル、ジアルキルアミノスルホニルアルキル、アミノスルフィニルアルキル、モノアルキルアミノスルフィニルアルキル、ジアルキルアミノスルフィニルアルキル、アリールまたはアリールC₁-C₆アルキルであり、ここで、nは0、1、2、3または4であり、各R⁴およびR⁵は、独立した、H、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオ、-CN、-OH、-SH、ハロ、ハロアルキル、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂、-CF₃、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、-C(=O)H、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アミノスルフィニル、ジアルキルアミノスルフィニル、モノアルキルアミノスルフィニル、アミノスルホニル、モノアルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシルスルホニルオキシ、アルコキシルスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ヒドロキシルスルホニル、アルコキシルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、モノアルキルアミノスルホニルアルキル、ジアルキルアミノスルホニルアルキル、アミノスルフィニルアルキル、モノアルキルアミノスルフィニルアルキルまたはジアルキルアミノスルフィニルアルキル、アリールまたはアリールC₁-C₆アルキルであり、ここで、pは0、1、2、3または4であり、WはHまたはC₁-C₆アルキルであり

20

30

40

50

、Yは、H、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、ハ口、ハ口アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)H$ 、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アミノスルフィニル、ジアルキルアミノスルフィニル、モノアルキルアミノスルフィニル、アミノスルホニル、モノアルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、モノアルキルアミノスルホニルアルキル、ジアルキルアミノスルホニルアルキル、アミノスルフィニルアルキル、モノアルキルアミノスルフィニルアルキルまたはジアルキルアミノスルフィニルアルキルであり、XはOまたはSであり、ZはOまたはSであり、 R^7 はHまたはハ口であり、Qは、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、 $C_1 - C_6$ アルキルアリール、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルまたはヘテロアリールであり、それらの各々は任意に $-(R^6)_t$ と置換され、ここで、tは0、1、2、3、4または5であり、 R^8 は、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、各 R^6 は、独立した、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、ハ口、ハ口アルキル、 $-NO_2$ 、 $-N(=O)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-S(=O)_2OH$ 、 $-NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)C_1 - C_6$ アルキル、 $-C(=O)C_1 - C_6$ アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アミノスルフィニル、ジアルキルアミノスルフィニル、モノアルキルアミノスルフィニル、アミノスルホニル、モノアルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、モノアルキルアミノスルホニルアルキル、ジアルキルアミノスルホニルアルキル、アミノスルフィニルアルキル、モノアルキルアミノスルフィニルアルキルまたはジアルキルアミノスルフィニルアルキルである。

【0100】

いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立した、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハ口、ハ口アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ または $-C(=O)H$ であり、ここで、rは1、2、3、4または5である。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立した、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハ口、ハ口アルキル、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ または $-C(=O)H$ であり、ここで、rは1、2、3、4または5である。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立した、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハ口、 $-NH_2$ または $-CF_3$ であり、ここで、rは1、2、3、4または5である。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立した、H、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $-OH$ 、ハ口、 $-NH_2$ または $-CF_3$ であり、ここで、rは1、2、3、4または5である。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立した、H、メトキシ、エトキシ、F、Cl、Br、 $-NH_2$ または $-CF_3$ であり、ここで、rは1、2、3、4または5である。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立した、F、ClまたはBrであり、ここで、rは1、2、3、4または5である。いくつかの実施形態では、各 R^1 はFであり、ここで、rは1、2、3、4または5である。

【0101】

いくつかの実施形態では、各 R^2 および R^3 は、独立した、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハ口、ハ口アルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ または $-C(=O)H$ であり、ここで、nは1、2、3または4である。

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、各 R^2 および R^3 は、独立した、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロ、ハロアルキル、 $-N(C_1 - C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ または $-CF_3$ であり、ここで、 n は 1、2、3 または 4 である。いくつかの実施形態では、各 R^2 および R^3 は、独立した、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロ、 $-N(C_1 - C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH_2$ または $-CF_3$ であり、ここで、 n は 1、2、3 または 4 である。いくつかの実施形態では、各 R^2 および R^3 は、独立した、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $-OH$ 、 $-N(C_1 - C_3 \text{ アルキル})_2$ またはハロであり、ここで、 n は 1、2 または 3 である。いくつかの実施形態では、各 R^2 および R^3 は、独立した、H、F、Cl または Br であり、ここで、 n は 1 または 2 である。いくつかの実施形態では、各 R^2 および R^3 は、独立した、H、F、Cl または Br であり、ここで、 n は 1 である。いくつかの実施形態では、各 R^2 および R^3 は両方とも H であり、ここで、 n は 1 である。

10

【0102】

いくつかの実施形態では、各 R^4 および R^5 は、独立した、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロ、ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ または $-C(=O)H$ であり、ここで、 n は 1、2、3 または 4 である。いくつかの実施形態では、各 R^4 および R^5 は、独立した、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロ、ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ または $-CF_3$ であり、ここで、 n は 1、2、3 または 4 である。いくつかの実施形態では、各 R^4 および R^5 は、独立した、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロ、 $-NH_2$ または $-CF_3$ であり、ここで、 n は 1、2、3 または 4 である。いくつかの実施形態では、各 R^4 および R^5 は、独立した、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $-CN$ またはハロであり、ここで、 n は 1、2、または 3 である。いくつかの実施形態では、各 R^4 および R^5 は、独立した、H、F、Cl または Br であり、ここで、 n は 1 または 2 である。いくつかの実施形態では、各 R^4 および R^5 は、独立した、H、F、Cl または Br であり、ここで、 n は 1 である。いくつかの実施形態では、各 R^4 および R^5 は両方とも H であり、ここで、 n は 1 である。

20

【0103】

いくつかの実施形態では、Y は、H、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロ、ハロアルキル、 $-NH_2$ または $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、Y は、H、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-OH$ またはハロである。いくつかの実施形態では、Y は、H、 $-CN$ 、 $-OH$ 、F、Cl または Br である。いくつかの実施形態では、Y は、H、 $-OH$ 、F、Cl または Br である。いくつかの実施形態では、Y は、H である。

30

【0104】

いくつかの実施形態では、 $(CR^4R^5)_p - Y$ は $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 $(CR^4R^5)_p - Y$ は $C_1 - C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 $(CR^4R^5)_p - Y$ はメチルまたはエチルである。

【0105】

いくつかの実施形態では、X は O である。

【0106】

いくつかの実施形態では、Z は O である。

40

【0107】

いくつかの実施形態では、Q は、アンタセニル、インダニル、インデニル、ナフチル、フェナントレニル、フェニルおよびテトラヒドロナフチルから選択されるアリール、または、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、カルバゾリル、フラザニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ペリミジニル、フェナントリニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フトラジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリ

50

ル、2H-ピロリル、ピリル、キナゾリニル、4H-キノリジニル、テトラゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、トリアジニル、トリアゾリルおよびキサンテニルから選択されるヘテロアリアルであり、アリアルまたはテトラアリアルは $-(R^6)_t$ と任意に置換され、ここで、 t は 0、1、2、3、4 または 5 である。いくつかの実施形態では、 Q は、アンタセニル、ナフチル、およびフェニルから選択されるアリアル、または、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、フラザニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、ピリル、キナゾリニル、チエニル、トリアジニルおよびトリアゾリルから選択されるヘテロアリアルであり、アリアルまたはテトラアリアルは $-(R^6)_t$ と任意に置換され、ここで、 t は 0、1、2、3、4 または 5 である。いくつかの実施形態では、 Q は、ナフチルおよびフェニルから選択されるアリアル、または、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリニル、イソキノリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、ピリル、チエニルおよびトリアゾリルから選択されるヘテロアリアルであり、アリアルまたはヘテロアリアルは $-(R^6)_t$ と任意に置換され、ここで、 t は 0、1、2、3、4 または 5 である。いくつかの実施形態では、 Q は、ナフチルおよびフェニルから選択されるアリアル、または、ベンゾイミダゾリル、イミダゾリル、インドリル、オキサゾリル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、ピリル、チエニルおよびトリアゾリルから選択されるヘテロアリアルであり、アリアルまたはヘテロアリアルは $-(R^6)_t$ と任意に置換され、ここで、 t は 0、1、2、3、4 または 5 である。いくつかの実施形態では、 Q は、フェニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、トリアゾリルであり、またはそれらの各々が $-(R^6)_t$ と任意に置換され、ここで、 t は 0、1、2、3、4 または 5 である。

【0108】

いくつかの実施形態では、各 R^6 は、独立した、H、-CN、ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、-OH、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-S(=O)_2OH$ 、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-C(=O)C_1-C_6$ アルキルまたは $-C(=O)C_1-C_6$ アルコキシである。いくつかの実施形態では、各 R^6 は、独立した、H、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、-CN、-OH、ハロ、ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-N(=O)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-O-S(=O)_2OH$ 、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-C(=O)C_1-C_6$ アルキルまたは $-C(=O)C_1-C_6$ アルコキシである。いくつかの実施形態では、各 R^6 は、独立した、H、 C_1-C_3 アルキル、 $-CN$ 、-OH、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、 $-N(=O)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-O-S(=O)_2OH$ 、 $-N(C_1-C_3\text{アルキル})_2$ 、 $-C(=O)C_1-C_3$ アルキルまたは $-C(=O)C_1-C_3$ アルコキシである。いくつかの実施形態では、各 R^6 は、独立した、H、 C_1-C_3 アルキル、 $-OH$ 、ハロ、 $-N(=O)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-S(=O)_2OH$ 、 $-N(C_1-C_3\text{アルキル})_2$ 、 $-C(=O)C_1-C_3$ アルキルまたは $-C(=O)C_1-C_3$ アルコキシである。いくつかの実施形態では、各 R^6 は、独立した、H、F、Cl または Br である。いくつかの実施形態では、各 R^6 は、独立した、H または F である。

【0109】

いくつかの実施形態では、 U は C である。

【0110】

いくつかの実施形態では、 W は H である。

【0111】

いくつかの実施形態では、各 R^7 は H である。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 2 】

いくつかの実施形態では、各 R^8 は H である。

【 0 1 1 3 】

いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立した、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロ、ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ または $-C(=O)H$ であり、ここで、 r は 1、2、3、4 または 5 であり、各 R^2 および R^3 は、独立した、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロ、ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ または $-C(=O)H$ であり、ここで、 n は 1、2、3 または 4 であり、各 R^4 および R^5 は、独立した、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロ、ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ または $-C(=O)H$ であり、ここで、 n は 1、2、3 または 4 であり、 Y は、H、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロ、ハロアルキル、 $-NH_2$ または $-CF_3$ であり、 X は O であり、 Z は O であり、 Q は、アンタセニル、インダニル、インデニル、ナフチル、フェナントレニル、フェニルおよびテトラヒドロナフチルから選択されるアリール、または、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、カルバゾリル、フラザニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ペリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、2 H - ピロリル、ピリル、キナゾリニル、4 H - キノリジニル、テトラゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、トリアジニル、トリアゾリルおよびキサントニルから選択されるヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは $-(R^6)_t$ と任意に置換され、ここで、 t は 0、1、2、3、4 または 5 であり、 R^6 は、独立した、H、 $-CN$ 、ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-OH$ 、ハロ、 $-N(=O)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-S(=O)_2OH$ 、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)C_1 - C_6$ アルキルまたは $-C(=O)C_1 - C_6$ アルコキシであり、 U は C であり、 W は H であり、 R^7 は H であり、 R^8 は H である。

【 0 1 1 4 】

いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立した、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロ、ハロアルキル、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ または $-C(=O)H$ であり、ここで、 r は 1、2、3、4 または 5 であり、各 R^2 および R^3 は、独立した、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロ、ハロアルキル、 $-N(C_1 - C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、または $-CF_3$ であり、ここで、 n は 1、2、3 または 4 であり、各 R^4 および R^5 は、独立した、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロ、ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ または $-CF_3$ であり、ここで、 n は 1、2、3 または 4 であり、 Y は、H、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-OH$ またはハロであり、 X は O であり、 Z は O であり、 Q は、アンタセニル、ナフチルおよびフェニルから選択されるアリール、または、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、フラザニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、ピリル、キナゾリニル、チエニル、トリアジニルおよびトリアゾリルから選択されるヘテロアリールであり、アリールま

10

20

30

40

50

たはヘテロアリーールは $-(R^6)_t$ と任意に置換され、ここで、 t は 0、1、2、3、4 または 5 であり、各 R^6 は、独立した、 H 、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロ、ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-N(=O)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-O-S(=O)_2OH$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=O)C_1 - C_6$ アルキルまたは $-C(=O)C_1 - C_6$ アルコキシであり、 U は C であり、 W は H であり、 R^7 は H であり、 R^8 は H である。

【0115】

いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立した、 H 、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロ、 $-NH_2$ または $-CF_3$ であり、ここで、 r は 1、2、3、4 または 5 であり、各 R^2 および R^3 は、独立した、 H 、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロ、 $-N(C_1 - C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH_2$ または $-CF_3$ であり、ここで、 n は 1、2、3 または 4 であり、各 R^4 および R^5 は、独立した、 H 、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロ、 $-NH_2$ または $-CF_3$ であり、ここで、 n は 1、2、3 または 4 であり、 Y は、 H 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 F 、 Cl または Br であり、 X は O であり、 Z は O であり、 Q は、ナフチルおよびフェニルから選択されるアリーール、または、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリニル、インドリル、イソキノリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、ピリル、チエニルおよびトリアゾリルから選択されるヘテロアリーールであり、アリーールまたはヘテロアリーールは $-(R^6)_t$ と任意に置換され、ここで、 t は 0、1、2、3、4 または 5 であり、 R^6 は、独立した、 H 、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $-N(=O)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-O-S(=O)_2OH$ 、 $-N(C_1 - C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=O)C_1 - C_3$ アルキルまたは $-C(=O)C_1 - C_3$ アルコキシであり、 U は C であり、 W は H であり、 R^7 は H であり、 R^8 は H である。

【0116】

いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立した、 H 、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $-OH$ 、ハロ、 $-NH_2$ または $-CF_3$ であり、ここで、 r は 1、2、3、4 または 5 であり、各 R^2 および R^3 は、独立した、 H 、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $-OH$ 、 $-N(C_1 - C_3 \text{ アルキル})_2$ またはハロであり、ここで、 n は 1、2 または 3 であり、各 R^4 および R^5 は、独立した、 H 、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $-CN$ またはハロであり、ここで、 n は 1、2 または 3 であり、 Y は、 H 、 OH 、 F 、 Cl または Br であり、 X は O であり、 Z は O であり、 Q は、ナフチルおよびフェニルから選択されるアリーール、または、ベンゾイミダゾリル、イミダゾリル、インドリル、オキサゾリル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、ピリル、チエニルおよびトリアゾリルから選択されるヘテロアリーールであり、アリーールまたはヘテロアリーールは $-(R^6)_t$ と任意に置換され、ここで、 t は 0、1、2、3、4 または 5 であり、各 R^6 は、独立した、 H 、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $-OH$ 、ハロ、 $-N(=O)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-S(=O)_2OH$ 、 $-N(C_1 - C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=O)C_1 - C_3$ アルキルまたは $-C(=O)C_1 - C_3$ アルコキシであり、 U は C であり、 W は H であり、 R^7 は H であり、 R^8 は H である。

【0117】

いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立した、 H 、メトキシ、エトキシ、 F 、 Cl 、 Br 、 $-NH_2$ または $-CF_3$ であり、ここで、 r は 1、2、3、4 または 5 であり、各 R^2 および R^3 は、独立した、 H 、 F 、 Cl または Br であり、ここで、 n は 1 または 2 であり、各 R^4 および R^5 は、独立した、 H 、 F 、 Cl または Br であり、ここで、 n は 1 または 2 であり、 Y は H であり、 X は O であり、 Z は O であり、 Q は、フェニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニルまたはトリアゾリルであり、それらの各々は $-(R^6)_t$ と任意に置換され、ここで、 t は 0、1、2、3、4 または 5 であり、 R^6 は、独立した、 H 、 F 、 Cl または Br であり、 U は C であり、 W は H であり、 R^7 は H であり、 R^8 は H である。

10

20

30

40

50

【0118】

いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立した、F、Cl または Br であり、ここで、 r は 1、2、3、4 または 5 であり、各 R^2 および R^3 は、独立した、H、F、Cl または Br であり、ここで、 n は 1 であり、各 R^4 および R^5 は、独立した、H、F、Cl または Br であり、ここで、 n は 1 であり、Y は H であり、X は O であり、Z は O であり、Q は、フェニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニルまたはトリアゾリルであり、それらの各々は $-(R^6)_t$ と任意に置換され、ここで、 t は 0、1、2、3、4 または 5 であり、各 R^6 は、独立した、H または F であり、U は C であり、W は H であり、 R^7 は H であり、 R^8 は H である。

【0119】

いくつかの実施形態では、各 R^1 は F であり、ここで、 r は 1、2、3、4 または 5 であり、 R^2 および R^3 は両方とも H であり、ここで、 n は 1 であり、 R^4 および R^5 は両方とも H であり、ここで、 n は 1 であり、Y は H であり、X は O であり、Z は O であり、Q は、フェニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニルまたはトリアゾリルであり、それらの各々は $-(R^6)_t$ と任意に置換され、ここで、 t は 0、1、2、3、4 または 5 であり、各 R^6 は、独立した、H または F であり、U は C であり、W は H であり、 R^7 は H であり、 R^8 は H である。

【0120】

化学式 I に含まれ、本明細書に記載されている方法において有用であってもよい化合物の例示としての例としては、シドノカルブ (U は C であり、 r は 0 であり、 R^2 および R^3 は両方とも H であり、 n は 1 であり、 R^4 および R^5 は両方とも H であり、 p は 1 であり、W は H であり、Y は H であり、X は O であり、Z は O であり、 R^7 は H であり、Q はフェニルであり、 t は 0 であり、 R^8 は H である。) 、ヒドロキシシドノカルブ (U は C であり、 r は 0 であり、 R^2 および R^3 は両方とも H であり、 n は 1 であり、 R^4 および R^5 は両方とも H であり、 p は 1 であり、W は H であり、Y は H であり、X は O であり、Z は O であり、 R^7 は H であり、Q はフェニルであり、 t は 1 であり、 R^6 はパラ位で -OH であり、 R^8 は H である。) 、または、ジヒドロキシシドノカルブ (U は C であり、 r は 0 であり、 R^2 および R^3 の一つは H であり、 R^2 および R^3 の他は -OH であり、 n は 1 であり、 R^4 および R^5 は両方とも H であり、 p は 1 であり、W は H であり、Y は H であり、X は O であり、Z は O であり、 R^7 は H であり、Q はフェニルであり、 t は 1 であり、 R^6 はパラ位で -OH であり、 R^8 は H である) を含むが、それらに限定されない。

【0121】

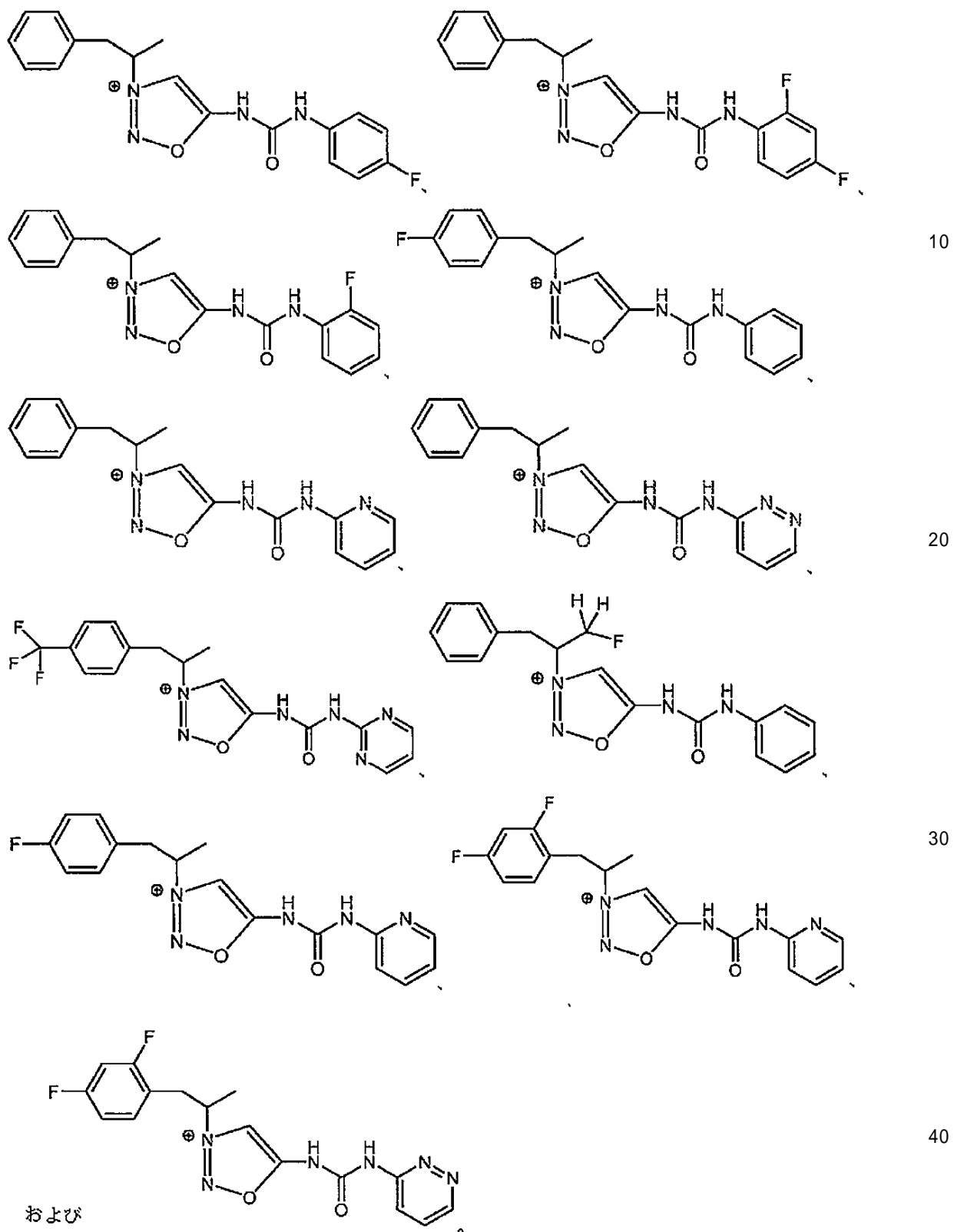
いくつかの実施形態では、化合物またはその薬剤として許容される塩は次の式 (それらの任意のエナンチオマーを含む) のいずれか 1 つまたは複数から選択される。

10

20

30

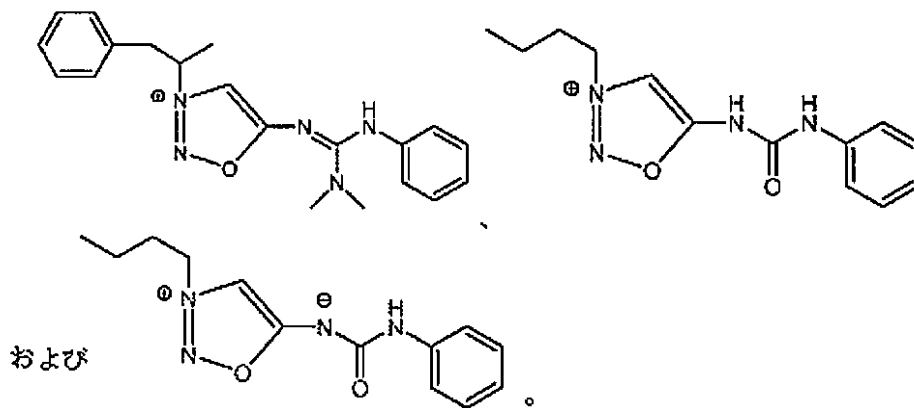
【化9】



【0122】

いくつかの実施形態では、化合物またはその薬剤として許容される塩は次の式（それらの任意のエナンチオマーを含む）のいずれか1つまたは複数から選択される。

【化10】



10

【0123】

いくつかの実施形態では、化合物は、シドノカルブ、ヒドロキシシドノカルブ、ジヒドロキシシドノカルブ、N-フェニルカルバモイル-3-(ベンジル)-シドノンイミン、N-(3',4'-ジクロロフェニル)カルバモイル-3-フェネチル-シドノンイミン、N-(p-クロロフェニル)カルバモイル-3-フェネチルシドノンイミン、N-(m-トリフルオロメチル)カルバモイル-3-フェネチルシドノンイミン、3-(ベンジル)シドノンイミン-N-フェニルカルバモイル、3-(p-メチル-ベンジル)シドノンイミン-N-フェニルカルバモイル、3-(フェニルプロピル)シドノンイミン-N-フェニルカルバモイル、3-(p-カルボキシベンジル)シドノンイミン-N-フェニルカルバモイル、3-(p-フルオロベンジル)シドノンイミン-N-フェニルカルバモイル、3-フェネチルシドノンイミン-N-(3',4'-ジクロロ-フェニル)カルバモイルおよび3-(p-ニトロフェネチル-シドノンイミン-N-(3',4'-ジニトロ-フェニル)カルバモイル、またはそれらの薬剤として許容される塩ではない。

20

【0124】

本明細書に記載されている化合物は単に例示であって、それらの化合物に特許請求の範囲を限定するように意図されていない。

30

【0125】

本明細書に記載されている化合物は、当業者が知っている有機化学技術により調製され得る。本明細書に記載されている化合物は、たとえば、英国特許第1,262,830号、米国特許出願公開第2008/0319030号明細書および米国特許出願公開第2011/0288137号明細書に記載されているように調製され得、その全体を参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0126】

本明細書に記載されている化合物の調製は、種々の化学基の保護および脱保護を含み得る。保護および脱保護の必要性ならびに好適な保護基の選択は、当業者により容易に決定され得る。保護基の化学については、たとえば、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)に見出され得、その全体を参照することにより本明細書に組み込まれる。好適な保護ヒドロキシル基としては、tert-ブチルジメチルシリル(TBS)、メトキシメチルエーテル(MOM)、テトラヒドロピランエーテル(THP)、t-ブチルエーテル、アリルエーテル、ベンジルエーテル、t-ブチルジメチルシリルエーテル(TBDMS)、t-ブチルジフェニルシリルエーテル(TBDPS)、酢酸エステルなどが挙げられるが、それらに限定されない。

40

【0127】

本明細書に記載されている化合物は、親化合物に対して、所定の操作においてまたは生

50

体内で修飾が開裂されるように、化合物に存在する官能基を修飾することにより調製され得るプロドラッグと称せられる誘導體も含む。プロドラッグは、そのようなプロドラッグが哺乳動物被検体に投与されるときに、生体内で、本明細書に記載されている活性な親薬物を放出する任意の共有結合された基剤を含むように意図されている。プロドラッグの例としては、化合物のヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリルまたはカルボキシル基に付加された1つまたは複数の分子部分を含み、患者に投与されるときに遊離ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリルまたはカルボキシル基のそれぞれを形成するように生体内で開裂する、本明細書に記載されている化合物が挙げられる。プロドラッグの例としては、本明細書に記載されている化合物におけるアルコールおよびアミン官能基の酢酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩誘導體が挙げられるが、それらに限定されない。プロドラッグの調製および使用

10

【0128】

本開示は、化学式Iの化合物の1つまたは複数を含む組成物も提供する。いくつかの実施形態では、組成物は、医薬的に許容可能な基剤を含む医薬組成物である。

【0129】

20

いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載されている組成物の治療上の有効量を、任意には、本明細書に記載されている2つ以上の化合物を、任意には、精製された形態で、医薬的に許容可能な基剤の好適な量と共に、含まれてもよい。

【0130】

基剤は、希釈剤、補助剤、補形剤または他の賦形剤を含み、本明細書に記載されている化合物が投与される。そのような薬剤の基剤は、水、およびピーナッツ油、大豆油、鉱油、ごま油などを含む、植物または合成物由来の油等の液体であり得る。薬剤の基剤は、食塩水、アカシアゴム、ゼラチン、でんぷん糊、タルク、ケラチン、コロイダルシリカ、尿素などであり得る。さらに、補助剤、安定剤、濃化剤、潤滑剤および着色剤が使用されてもよい。患者に投与されるとき、本明細書に記載されている化合物および医薬的に許容可能な基剤は、好適に無菌である。水は、化合物が静脈内投与されるときに、好適な基剤である。生理食塩水ならびに水性のブドウ糖およびグリセロール溶液は、特に注射液のための液体基剤としても用いられ得る。好適な薬剤の基剤は、でんぷん、ブドウ糖、乳糖、蔗糖、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、粉乳、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂粉乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどの補形剤も含む。本組成物は、必要に応じて、少量の湿潤剤もしくは乳化剤またはpH緩衝剤も含み得る。

30

【0131】

本組成物は、溶液、懸濁液、乳濁液、タブレット、ピル、ペレット、カプセル、液体含有カプセル、粉末、徐放性製剤、坐薬、エマルジョン、エアゾール、スプレー、懸濁液、または使用するのに好適な任意の他の形態を取り得る。一実施形態では、医薬的に許容可能な基剤はカプセルである(米国特許第5,698,155号明細書を参照されたい)。好適な薬剤の基剤の他の例については、Remington's Pharmaceutical Sciences, A.R. Gennaro (Editor) Mack Publishing Co.に記載されている。

40

【0132】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、ヒトへの静脈内投与に適する医薬組成物として所定の操作により策定される。典型的には、静脈内投与のために本明細書に記載されている化合物は、無菌等張水性緩衝における溶液である。必要に応じて、化合物はまた、可溶化剤を含んでもよい。静脈内投与のための組成物は、注射の箇所

50

における痛みを軽減するリドカインなどの局部麻酔薬を任意に含んでもよい。一般に、複数の構成要素は、活性剤の高品質を示唆するアンプルまたはサッシェなどの密閉容器内の凍結乾燥粉末または無水濃縮物として、別個にまたは単位投薬形態と一緒に混合されて供給される。本明細書に記載されている化合物が点滴により投与される場合、その化合物は、たとえば、無菌医薬品グレードの水または食塩水が入った点滴ボトルに分配され得る。本明細書に記載されている化合物が注射により投与される場合、注射のための無菌水または食塩水のアンプルが、構成要素が投与のために予め混合されてもよいように、供給され得る。

【0133】

本明細書に記載されている化合物は、経口投与のために調製され得る。経口投与のための化合物は、たとえば、タブレット、薬用キャンディー、水性または油性懸濁液、顆粒、粉末、乳濁液、カプセル、シロップまたはエリキシル剤の形態であってもよい。経口投与化合物は、医薬的に口当たりのよい調製物を提供するように、たとえば、果糖、アスパルテーム、サッカリンなどの甘味料、ペパーミント、ウィンターグリーンのオイルまたはサクランボなどの香味剤、着色剤および保存剤などの1つまたは複数の任意の薬剤を含んでもよい。さらに、タブレットまたはピルの形態にある場合、組成物は、胃腸管内での崩壊および吸収を遅延させ、それにより、長時間に亘って持続した活性を提供するように、コーティングされてもよい。浸透圧により有効な化合物を囲む選択的透過性膜は、本明細書に記載されている経口投与化合物に好適である。これら後者のプラットフォーム (platform) においては、カプセルの周囲の環境からの液体は、薬剤または薬剤組成物を、開口を通して移動させるように膨張する有効な化合物により吸収される。これらの送達プラットフォームは、即時放出製剤のスパイク (spike) プロファイルとは対照的に、実質的にゼロ次の送付プロファイルを提供し得る。グリセロールモノスレアレートまたはグリセロールスレアレートなどの時間遅延材料が使用されてもよい。経口的組成物は、マンニトール、乳糖、でんぷん、ステアリン酸マグネシウムなどの標準的基剤を含み得る。そのような基剤は好適には医薬品グレードである。

【0134】

本明細書に記載されている特定の障害または状態の治療に有効な、本明細書に記載されている化合物の量は、この障害または状態の性質に依存し、標準的な臨床技術により決定され得る。さらに、体外または生体内分析は、最適な用量範囲を特定する助けとなるように、任意に使用されてもよい。組成物中に用いられる正確な用量は、投与の経路、および疾病または障害の重篤度にも依存し、施術者の判定および各患者の状況により決定される必要がある。しかし、経口投与のための適切な用量範囲は一般に、体重1kg当たり本明細書に記載されている化合物の約0.001mg乃至200mgの範囲である。いくつかの実施形態では、経口用量は、体重1kg当たり0.01mg乃至70mg、体重1kg当たり0.1mg乃至50mg、体重1kg当たり0.5mg乃至20mg、または体重1kg当たり1mg乃至10mgの範囲内にある。いくつかの実施形態では、経口用量は、体重1kg当たり本明細書に記載されている化合物の5mgである。本明細書に記載されている用量は全投与量について言及されていて、すなわち、本明細書に記載されている2つ以上の化合物が投与される場合、用量は本明細書に記載されているそれらの化合物の全量に対応する。経口組成物は、重量で10%乃至95%の有効な成分を含み得る。

【0135】

静脈内 (i.v.) 投与に好適な用量範囲は、体重1kg当たり0.01mg乃至100mg、体重1kg当たり0.1mg乃至35mg、および体重1kg当たり1mg乃至10mgである。経鼻投与に好適な用量範囲は、一般に、0.01pg/kg体重乃至1mg/kg体重である。坐薬は、一般に、1kgの体重当たり本明細書に記載されている化合物の0.01mg乃至50mgを含み、重量で0.5%乃至10%の範囲内にある有効成分を含む。皮内、筋肉内、腹腔内、皮下、硬膜外、舌下、脳内、腔内、経皮投与または吸入投与のための推奨用量は、体重1kg当たり0.001mg乃至200mgの範囲内にある。局所性投与に好適な本明細書に記載されている化合物の用量は、化合物が投与

10

20

30

40

50

される領域に依存して、0.001 mg乃至1 mgの範囲内にある。有効用量は、体外または動物モデル試験システムから導出される用量反応曲線から外挿されてもよい。そのような動物モデルまたはシステムは当該技術分野で周知である。

【0136】

本開示は、本明細書に記載されている1つまたは複数の化合物で満たされた1つまたは複数の容器を含む薬剤包装またはキットも提供する。医薬または生物学的製品の製造、使用または販売を管理する政府機関により定められた指令はそのような容器に任意に関連付けられ得、その指令は、ヒトへの投与のための製造、使用および販売についての政府機関による認可を反映する。いくつかの実施形態では、このキットは、本明細書に記載されている化合物、および本明細書に記載されている治療薬などの他の治療薬を含む。

10

【0137】

本明細書に記載されている化合物は、ヒトにおいて使用する前に、所望の治療または予防の有効性について、体外および生体内で分析され得る。たとえば、体外分析は、本明細書に記載されている特定の化合物の投与または本明細書に記載されている複数の化合物の組み合わせがジスキネジアを治療するのに好適であるかどうかを判定するのに用いられ得る。本明細書に記載されている化合物はまた、動物モデルシステムを用いて、有効および安全であることが示されてもよい。

【0138】

他の方法が当業者に周知であり、それらは本開示の範囲内にある。

【0139】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、少なくとも1つの他の治療剤（すなわち、1つまたは複数の他の治療剤）との併用療法で用いられるおよび/または処方され得る。本明細書に記載されている化合物および追加の治療剤は付加的にまたは相乗的に作用し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物を含む組成物が、本明細書に記載されている化合物と同じ組成物または異なる組成物の一部であり得る他の治療剤の投与と同時に投与される。他の実施形態では、本明細書に記載されている化合物を含む組成物が、他の治療剤の投与の前または後に投与される。いくつかの実施形態では、併用療法は、たとえば、特定の薬物に関連する毒性を最少化するように、本明細書に記載されている化合物を含む組成物と他の治療剤を含む組成物との間での交互の投与を含む。各薬剤または治療剤の投与の継続期間は、たとえば、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月または1年であり得る。特定の実施形態では、本明細書に記載されている組成物が、毒性を含むが、それに限定されない、有害な副作用を潜在的にもたらす他の治療剤と同時に投与されるときに、この治療剤は、有害な副作用が引き起こされる閾値以下になる用量で有利に投与され得る。

20

30

【0140】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、1) 抗パーキンソン病薬、2) ジスキネジアを治療するために用いられる薬剤、および/または3) 他の種類のジスキネジアを誘発する薬剤である。これらの薬剤の1つまたは複数が、同じ組成物、製剤または投与形態で、または哺乳動物への単独の投与に組み込まれて（たとえば、同時投与で）、本明細書に記載されている化合物と組み合わせられ得る。これらの薬剤の用量は、哺乳動物に対して既に示された量でまたは許容可能な用量以下で使用され得る。

40

【0141】

いくつかの実施形態では、抗パーキンソン病薬は、1) L-ドーパおよびL-ドーパノカルビドーパ(SINEMET(登録商標))を含むが、それらに限定されないドーパミン置換のために用いられる薬剤、2) モダフィニル(PROVIGIL(登録商標))、benocyclidineおよびアンホネル酸を含むが、それらに限定されない、ドーパミン取り込み遮断剤、3) アポモルフィン(Apokyn, Ixense, SpontaneおよびUprima)、プロモクリプチン(ParlodelおよびCylaset)、カベルゴリン(DostinexおよびCabaser)、リスリド(Dopergin、ProclacamおよびRevaniil)、ペルゴリド(Permax)、口

50

ピニロール (Requip、RoparkおよびAdartrel)、プラミペキソール (Mirapex、MirapexinおよびSifrol)ならびに口チゴチン (Neupro)を含むが、それらに限定されない、ドーパミン作用薬、4)トリヘキシフェニジル (Artane、Apo-Trihex、ParkinおよびPacitane)およびベンザトロピン (Cogentin)を含むが、それらに限定されない、抗コリン作用薬、5)セレギリン (Anipryl、L-deprenyl、Eldepryl、EmSAMおよびZelapar)およびイチョウを含むが、それらに限定されない、MAO阻害薬、ならびに6)トルカポン (Tasmar)およびエンタカポン (Comtan)を含むが、それらに限定されない、COMT阻害剤である。

【0142】

いくつかの実施形態では、ジスキネジアを治療するのに用いられる薬剤は、1)アマンタジン (Symmetrel)、デキストロルファン、デキストロモルファン、MK-801 (Dizocilpine)およびCo-101、244/PD-174、494を含むが、それらに限定されない、グルタミン酸受容体アンタゴニスト、2)レチガビン (Trobalt、Potiga)、フルピルチン (Katadolon、Tranco Long、Awegal、Efiret、Trancopal DoloおよびMetanor)、トピリメート (Topamax)、GYK-47、261およびIEM-1460を含むが、それらに限定されない、AMPA受容体、3)MRZ-8676、AFQ056 (Mavoglurant)、ADX-48、621、2-メチル-6-(フェニルエチニル)ピリジン (MPEP)および3-(2-メチル-4-チアゾリル)エチニルピリジン (MTEP)を含むが、それらに限定されない、mGluR5、4)リルゾール (RILUTEK (登録商標))およびナフタゾンを含むが、それらに限定されない、グルタミン酸、5)U50-488、モルヒネ (Avinza、Kadian、Oramorph、RoxanolおよびKapanol)、メペリジン (DEMEROL (登録商標))およびメタドン (Symoron、Dolophine、Amidone、Methadose、Physeptone、Haptadon)を含むが、それらに限定されない、オピオイド、6)ブスピロン (Buspar)、クロザピン (Clozaryl)、クエチアピン (Seroquel、XeroquelおよびKetipinor)、MDMA (3,4-メチレンジオキシ-N-メタンフェタミン) (Ecstasy)、ピマバンセリン、リタンセリン、シタロプラム (Celexa、Cipramil)およびフルオロキセチン (Prozac、Sarafem、Fontex)を含むが、それらに限定されない、セロトニン性薬剤、7)ジアゼパム (Diastat、Valium)およびゾルピデム (Ambien、Ambien CR、Intermezzo、StilnoxおよびSublinox)を含むが、それらに限定されない、GABA化合物、8)イストラデフィリンおよびプレラデナントを含むが、それらに限定されない、アデノシン化合物、9)リモナバン (Acomplia、Bethin、Monaslim、Remonabent、Riobant、Slimona、Rimoslim、ZimultiおよびRiomont)およびナビロン (Cesamet)を含むが、それらに限定されない、カンナビノイド、10)イダゾキサ、ヨヒンビン (Yocon)、ラウオルシン (イソヨヒンビン、ヨヒンビン、コリナンチジン)、フィパメゾールおよびプロプラノロール (Inderal、Inderal LA、Avlocardyl、Deralin、Dociton、Inderalici、Innopran XL、Sumial、Anaprilinum、Bedranol SR)を含むが、それらに限定されない、アドレナリン性薬剤、11)ファモチジン (Pepcid)、インメピップおよびイメチットを含むが、それらに限定されない、ヒスタミン、12)ニコチン、リバスチグミン (Exelon)およびドネペジル (Aicept)を含むが、それらに限定されない、コリン性薬剤、ならびに13)タモキシフェン (Nolvadex、Istubal、Valodex)、シルденаフィル (Viagra)およびUk-343、664を含むが、それらに限定されない、他の薬剤である。

【0143】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、他の種類のジスキネジアを誘発する薬剤は、クロルプロマジン (Thorazine、Largactil、Magaphen)、メオクロプラミド (Reglan)、プロメタジン (Phenergan、Promethegan、Romergan、Fargan、Farganesse、Prothiazine、Avo mine、Atosil、Receptozine、LergiganおよびSomin ex)、オランザピン (Zyprexa)、リスペリドン (Risperidal)、クロザピン (Clozaril)、アリピプラゾール (Aabilify、Aripiprex) を含むが、それらに限定されない、抗精神病性薬剤である。

【0144】

いくつかの実施形態では、付加的な薬剤は抗てんかん薬ではない。抗てんかん剤は、カルバマゼピン、ラモトリジン、フェノバルビタール、フェニロイン、トピラマート、バルプロエートおよびゾニサミドから選択される。いくつかの実施形態では、抗けいれん薬または抗てんかん薬は、カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリジン、レベチラセタム、オクスカルバゼピン、フェニロイン、プレガバリン、ルフィナミド、バルプロエートおよびトピラマートから選択される。いくつかの実施形態では、抗けいれん薬または抗てんかん薬は、ガバペンチン、ラモトリジン、レベチラセタム、プレガバリン、ルフィナミド、バルプロエートおよびトピラマートから選択される。抗けいれん薬または抗てんかん薬の例としては、作用様式または化学物質分類により包括的に記載されている、次の a) AMP-397、E-2007、NS-1209、タランパネル、ベランパネル、などの AMPA アントゴニスト、b) ジアゼパム、ロラゼパム、クロナゼパム、クロバザム、クロラゼブ酸、ミダゾラム、ニメタゼパム、ニトラゼパム、テマゼパムなどのベンゾジアゼピン、c) フェノバルビタール、アモバルビタール、メチルフェノバルビタール、プリミドン、バルベキサクロンナトリウム、メタルビタール、ペントバルビタールなどのバルビタール酸塩、d) バルプロ酸、バルプロ酸ナトリウム、バルプロミド、ジバルプロエクス、バルノクタミドなどのバルプロ酸塩 (脂肪酸誘導体を含む)、e) ガバペンチン (2-[1-(アミノメチル)シクロヘキシル]酢酸)、プレガバリン ((S)-3-(アミノメチル)-5-メチルヘキサノ酸)、ピガバトリンなどの GABA 関連薬剤、f) ロシガモン、レチガピン、ルフィナミド (1-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル-1]トリアゾール-4-カルボキサミド)、SPD-421 (DP-VPA)、T-2000、XP-13512 などの AED、g) カルバマゼピン、オクスカルバゼピンなどのイミノスチルベン、h) フェニロインナトリウム、フェニロイン、メフェニロイン、ホスフェニロインナトリウム、エトトインなどのヒダントイン、h) ハーコエライドなどの NMDA アントゴニスト、i) BIA-2093、CO-102862、ラモトリジンなどのナトリウムチャンネル遮断薬、j) メトスクシミド、エトスクシミド、フェンスクシミド、メスクシミドなど、k) チアガピンなどのカルボン酸、l) アセタゾラミド、クロムチアゾール、エジシル酸、ゾニサミド、フェルバメート、トピラメート、チアガピン、レベチラセタム、プリバラセタム、GSK-362115、GSK-406725、ICA-69673、CBD カナビス誘導体、イソバレルアミド (NPS-1776)、RWJ-333369 (カリスバメート)、サフィナミド、セレトラセタム、ソレトリド、スチリペントール、バルロセミドなどの AEDS、m) トリメタジオン、パラメタジオン、エタジオンなどのオキサゾリジンジオン、n) レベチラセタムなどのピロリジン、) アセタゾラミド、メタゾラミド、ゾニサミド、スルチアムなどのスルホンアミド、p) アミノ酪酸など、q) トピラマート (2,3:4,5-Bis-0-(1-メチルエチリデン))-D-フルクトピラノーススルファミン酸などのスルファミン酸置換単糖類、r) カルバマゼピン、オキシカルバマゼピン、ルフィナミドなどのカルボキサミド、s) スチリペントールなどの芳香族アリアルアルコール、t) フェナセミド、フェネツリッドなどの尿素、u) ラモトリジンなどのフェニルトリアジン、v) エミルカメート、フェルバメート、メプロバメートなどのカルバメート、w) プリバラセタム、レベトリアセタム、ネフィラセタム、セレクトラセタムなどのピロリジン、ならびに x) (4-アリル-2-メトキシフェノール)、フェニルオイゲノール、ベンジルオイゲノールおよびフェニルエチルオイゲノール

10

20

30

40

50

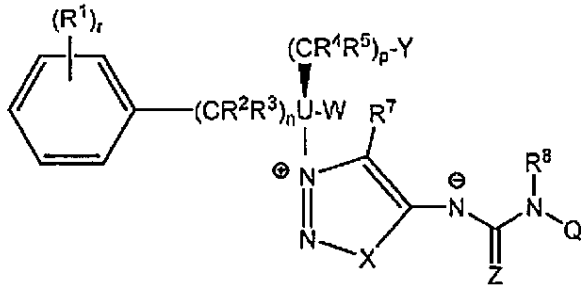
ルなどのオイゲノールから選択される。

【0145】

本開示は、下記の式 I a - 1、式 I a - 2、式 I b - 1、式 I b - 2、式 I c - 1、式 I c - 2、式 I d - 1 もしくは式 I d - 2 の化合物、

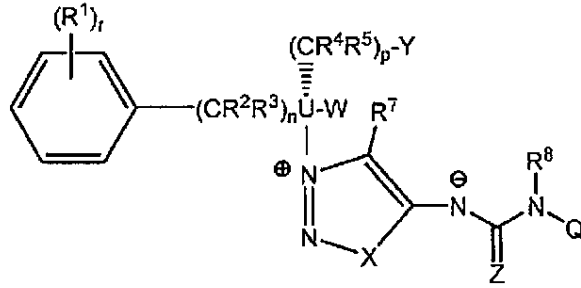
【0146】

【化 1 1】



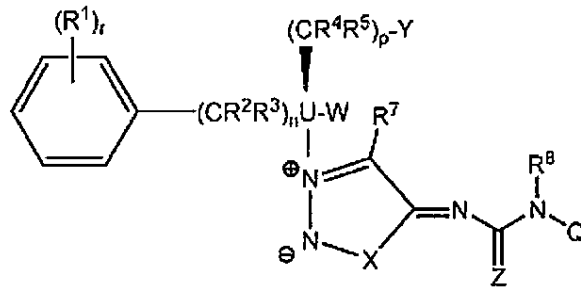
(Ia-1)、

10



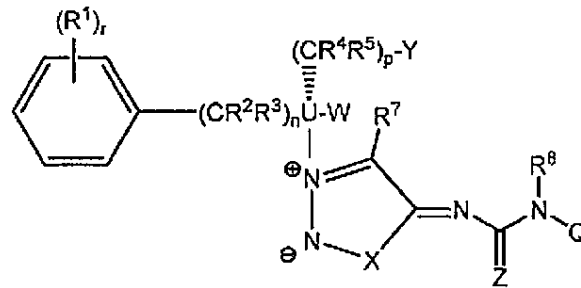
(Ia-2)、

20



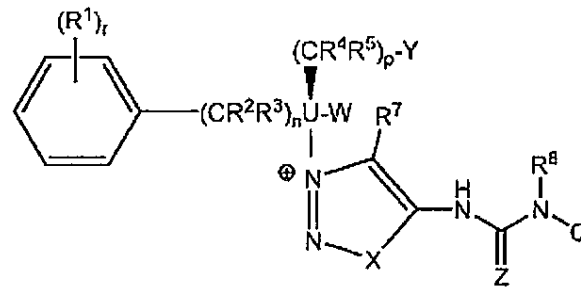
(Ib-1)、

30



(Ib-2)、

40

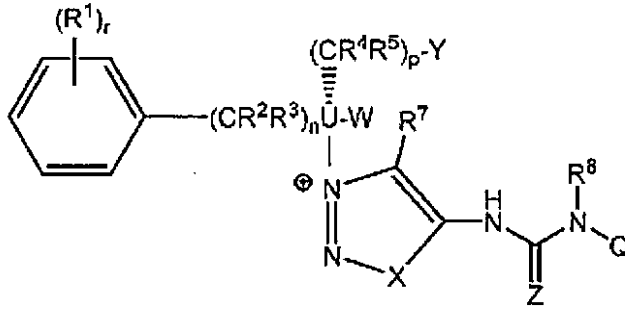


(Ic-1)、

【 0 1 4 7 】

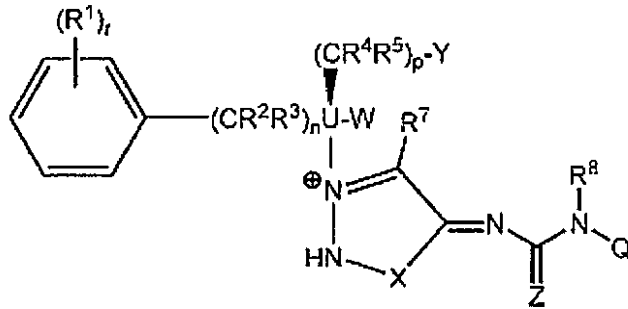
50

【化12】



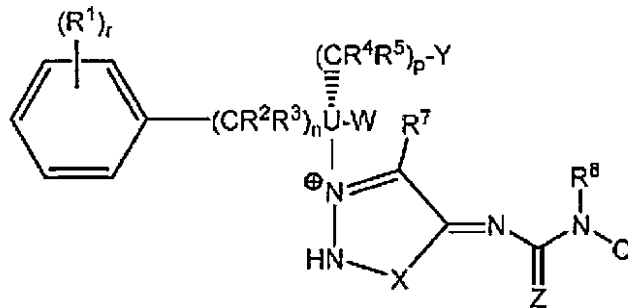
(Ic-2)

10



(Id-1)

20



(Id-2)

30

【0148】

またはそれらの薬剤として許容される塩の有効量を必要とする哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物におけるジスキネジアまたは他の障害を治療する方法を提供し、ここで、UはCまたはNであり、各R¹は、独立した、H、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオ、-CN、-OH、-SH、ハロ、ハロアルキル、-NO₂、-N(=O)₂、-C(=O)OH、-NH₂、-CF₃、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、-C(=O)H、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アミノスルフィニル、ジアルキルアミノスルフィニル、モノアルキルアミノスルフィニル、アミノスルホニル、モノアルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、モノアルキルアミノスルホニルアルキル、ジアルキルアミノスルホニルアルキル、アミノスルフィニルアルキル、モノアルキルアミノスルフィニルアルキルまたはジアルキルアミノスルフィニルアルキルであり、ここで、rは0、1、2、3、4または5であり、各R²およびR³は、独立した、H、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシ、C

40

50

$C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、ハロ、ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH(C_1 - C_6\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-C(=O)H$ 、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アミノスルフィニル、ジアルキルアミノスルフィニル、モノアルキルアミノスルフィニル、アミノスルホニル、モノアルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、モノアルキルアミノスルホニルアルキル、ジアルキルアミノスルホニルアルキル、アミノスルフィニルアルキル、モノアルキルアミノスルフィニルアルキル、ジアルキルアミノスルフィニルアルキル、アリーールまたはアリーール $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、 n は0、1、2、3または4であり、各 R^4 および R^5 は、独立した、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、ハロ、ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH(C_1 - C_6\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-C(=O)H$ 、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アミノスルフィニル、ジアルキルアミノスルフィニル、モノアルキルアミノスルフィニル、アミノスルホニル、モノアルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、モノアルキルアミノスルホニルアルキル、ジアルキルアミノスルホニルアルキル、アミノスルフィニルアルキル、モノアルキルアミノスルフィニルアルキルまたはジアルキルアミノスルフィニルアルキル、アリーールまたはアリーール $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、 p は0、1、2、3または4であり、 W は H または $C_1 - C_6$ アルキルであり、 Y は、 H 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、ハロ、ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH(C_1 - C_6\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-C(=O)H$ 、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アミノスルフィニル、ジアルキルアミノスルフィニル、モノアルキルアミノスルフィニル、アミノスルホニル、モノアルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、モノアルキルアミノスルホニルアルキル、ジアルキルアミノスルホニルアルキル、アミノスルフィニルアルキル、モノアルキルアミノスルフィニルアルキルまたはジアルキルアミノスルフィニルアルキルであり、 X は O または S であり、 Z は O または S であり、 R^7 は H またはハロであり、 Q は、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリーール、 $C_1 - C_6$ アルキルアリーール、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルまたはヘテロアリーールであり、それらの各々は任意に $-(R^6)_t$ と置換され、ここで、 t は0、1、2、3、4または5であり、 R^8 は、 H または $C_1 - C_6$ アルキルであり、各 R^6 は、独立した、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、ハロ、ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-N(=O)_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-S(=O)_2OH$ 、 $-NH(C_1 - C_6\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)C_1 - C_6$ アルキル、 $-C(=O)C_1 - C_6$ アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アミノスルフィニル、ジアルキルアミノスルフィニル、モノアルキルアミノスルフィニル、アミノスルホニル、モノアルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、モノアルキルアミノスルホニルアルキル、ジアルキルアミノスル

10

20

30

40

50

ホニルアルキル、アミノスルフィニルアルキル、モノアルキルアミノスルフィニルアルキルまたはジアルキルアミノスルフィニルアルキル、またはそれらの薬剤として許容される塩であり、他の障害は、下肢静止不能症候群（薬剤誘発性または特発性）、薬物誘発性ジストニア、舞蹈病（ハンティングトン病、毒素誘発性舞蹈病、シデナム（Sydenham）舞蹈病、妊娠舞蹈病、ウィルソン病、薬物誘発性舞蹈病、ならびに代謝性および内分泌系舞蹈病）、顔面けいれん（運動、音声、単純、複雑およびトゥレット症候群など）、ジストニア（急性、全身性、限局性、分節性、性的、中間性、心因性および急性ジストニア反応など）、Sodemitopicパーキンソン病、常同性運動障害（自閉症、遺伝性および小児性関連運動障害など）、強迫性障害、ナルコレプシー（脱力発作など）、伝達性海綿状脳症（クロイツフェルト・ヤコブ病およびクールーなど）、神経有棘赤血球症、発作およびけいれん、アテトーシス（ハンチントン病、呼吸停止、新生児黄疸および脳卒中関連など）、または脳性小児まひである。

10

【0149】

本開示は、ジスキネジアを治療および/または予防する方法も提供する。

【0150】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物および医薬的に許容可能な基剤を含む本明細書に記載されている組成物が、ジスキネジアおよび/またはジスキネジアに関連する障害を有するヒトなどの哺乳動物に投与される。

【0151】

本開示は、本明細書に記載されている化合物を含む組成物の医薬的に有効な量を患者へ投与することによる治療および予防方法を提供する。患者は、牛、馬、羊、豚、鶏、七面鳥、ウズラ、猫、犬、マウス、ラット、ウサギ、モルモットなどの哺乳動物を含むが、それらに限定されない、哺乳動物であるが、好適には、ヒトである。

20

【0152】

本明細書に記載されている1つまたは複数の化合物を含む本組成物は、経口投与され得る。本明細書に記載されている化合物はまた、いずれかの他の都合の良い経路により、たとえば、点滴またはボラス注射により、上皮または皮膚粘膜（たとえば、口腔粘膜、直腸および腸粘膜）を通しての吸収により、投与されてもよく、他の生物学的活性薬剤と共に投与されてもよい。投与は全身的または局部的であり得る。種々の送達システム、たとえば、リポソーム、微粒子、マイクロカプセル、カプセルなどでのカプセル化が知られていて、本明細書に記載されている化合物を投与するのに用いられ得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている2つ以上の化合物が患者に投与される。投与方法としては、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、経口、舌下、鼻腔内、大脳内、腔内、経皮、直腸内、吸入により、または、特に耳、鼻、眼または皮膚に対して局所的に行われることが挙げられるが、それらに限定されない。投与の様式は医師の任意に任されていて、疾患部位に部分的に依存する。ほとんどの場合、投与は、本明細書に記載されている化合物の血流中への放出をもたらす。いくつかの実施形態では、投与の頻度は一日一回（qd）である。

30

【0153】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている1つまたは複数の化合物の治療を必要とする領域に局所的に投与することが好適であってもよい。これは、手術中の局所注入、たとえば、手術後の創傷包帯に関連した局所的適用、注射、カテーテル、坐薬、またはシラスティック膜などの膜もしくは繊維を含む多孔質、非多孔質もしくはゼラチン状材料からなるインプラントにより行われてもよい。

40

【0154】

経肺投与も、たとえば、吸入器もしくは噴霧器、およびエアゾール化薬剤を有する製剤を用いることにより、またはフッ化炭素または合成肺表面活性剤におけるかん流により用いられ得る。特定の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、従来の結晶合剤およびトリグリセリドなどの賦活剤を有する坐薬として策定され得る。

【0155】

50

他の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、小胞内に、特に、リポソーム内に送達され得る (Langer, Science, 1990, 249, 1527-1533、Treat等, in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989)、Lopez-Berestein, 同参考文献, pp. 317-327を参照されたい、一般に同参考文献を参照されたい)。

【0156】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、制御放出システム内に送達され得る。いくつかの実施形態では、ポンプが用いられてもよい (Langer, 上記を参照されたい、Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201、Buchwald等, 1980, Surgery 88:507、Saudek等, 1989, N. Engl. J. Med. 321:574を参照されたい)。いくつかの実施形態では、高分子材料が用いられ得る (Medical Applications of Controlled Release, LangerおよびWise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974)、Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performances, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984)、RangerおよびPeppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61を参照されたい、Levy等, 1985, Science 228:190、During等, 1989, Ann. Neurol. 25:351、Howard等, 1989, J. Neurosurg. 71:105も参照されたい)。いくつかの実施形態では、制御放出システムは、本明細書に記載されている化合物の目標に近接して位置付けられ得、したがって、全身投与量の一部のみを必要とする (たとえば、Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, 上記, vol. 2, pp. 115-138 (1984)を参照されたい)。Langer, 1990, Science 249:1527-1533に記載されている他の制御放出システムが使用されてもよい。

【0157】

いくつかの実施形態では、化合物、組成物、製剤および/または投薬形態は、ジスキネジアを治療および/または予防するのに用いられ得る。いくつかの実施形態では、ジスキネジアはレボドパ誘発性ジスキネジア (LID) である。LIDは、長期間レボドパを服用していたパーキンソン病の患者に存在し得る、ジスキネジアは、L-ドーパの経口投与に続く経過および症状に基づいて、i) オフピリオドジストニア (L-ドーパの血漿レベルが低いとき、最大効果のL-ドーパを設定する前に現れる無動症に対応する)、ii) 二相性ジスキネジア (血漿中レボドパ濃度が高くなるまたは低くなる時に現れ、この形態は通常、筋緊張異常または激怒性であり、L-ドーパ減少には反応しない)、およびiii) ピークドーズジスキネジア (LIDの最も一般的な形態であり、安定なL-ドーパの血漿レベルに相関する) の3つの形態に分類される。いくつかの実施形態では、ジスキネジアは慢性または遅発性ジスキネジアである。遅発性ジスキネジアは、ハロペリドールまたはアモキサピンなどの抗精神病薬による治療後に現れる。遅発性ジスキネジアはしばしば、不随意の唇鳴らし、繰り返しの唇突き出しおよび挺舌を含む。いくつかの実施形態では、ジスキネジアは、単純ヘルペスウイルス1型の持続的な複製に関連することがある口腔顔面ジスキネジア (たとえば、ラビット症候群 (Rabbit syndrome)) である。

【0158】

いくつかの実施形態では、化合物、組成物、製剤および/または投薬形態は、他の障害を治療および/または予防するのに用いられ得る。いくつかの実施形態では、障害は下肢静止不能症候群 (薬剤誘発性または特発性) である。いくつかの実施形態では、障害は薬

10

20

30

40

50

物誘発性ジストニアである。いくつかの実施形態では、障害は舞蹈病（ハンティングトン病、毒素誘発性舞蹈病、シデナム（Sydenham）舞蹈病、妊娠舞蹈病、ウィルソン病、薬物誘発性舞蹈病、ならびに代謝性および内分泌系舞蹈病）である。いくつかの実施形態では、障害は顔面けいれん（運動、音声、単純、複雑およびトゥレット症候群など）である。いくつかの実施形態では、障害はジストニア（急性、全身性、限局性、分節性、性的、中間性、心因性および急性ジストニー反応）である。いくつかの実施形態では、障害はSodemitopicパーキンソン病である。いくつかの実施形態では、障害は常同性運動障害（自閉症、遺伝性および小児性関連運動障害など）である。いくつかの実施形態では、障害は強迫性障害である。いくつかの実施形態では、障害はナルコレプシー（脱力発作など）である。いくつかの実施形態では、障害は伝達性海綿状脳症（クロイツフェルト・ヤコブ病およびクールーなど）である。いくつかの実施形態では、障害は神経有棘赤血球症である。いくつかの実施形態では、障害は発作およびけいれんである。いくつかの実施形態では、障害はアテトーシス（ハンチントン病、呼吸停止、新生児黄疸および脳卒中関連など）である。いくつかの実施形態では、障害は脳性小児まひである。

10

【0159】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物および/または組成物は、てんかん、パーキンソン病、肺水腫などの肺疾患、虚血再灌流傷害、急性非代償性心不全および心腎症候群などの心臓病、高プロラクチン血症（BrE）、過プロラクチン血症（ArNE）およびミクロプロラクチノーマ、慢性痛または神経障害痛を含む痛み、緊張症、ジスキネジア、下肢静止不能症候群および関連運動障害、ストレス、慢性心的外傷後ストレス障害、不安障害、強迫性障害、産後鬱病、統合失調症、躁病、躁鬱病および情動障害、ADHD、トゥレット症候群および自閉症などの実行機能障害、コカイン、アンフェタミン、アルコール依存症および病的賭博などの常習行為、神経内分泌調整障害、炎症状態、自己免疫疾患およびリウマチ、下垂体癌、大型プロラクチン産生腺腫、視覚障害、色覚障害、ならびに射精機能不全および関連的機能不全の治療に使用されない。

20

【0160】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、パーキンソン病の治療のためのL-ドーパと組み合わせて、鬱病またはコカイン中毒および依存症の治療のための選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）と組み合わせて、統合失調症の治療のためのドーパミンD2拮抗薬と組み合わせて、患者が認知障害を有するアルツハイマー病または他の疾病もしくは状態の治療のためのコリン作用性調節と組み合わせて、または遅発性ジスキネジアの治療のための抗てんかん薬と組み合わせて、使用されない。

30

【0161】

低血圧症、不整脈、吐き気、胃腸出血、出血、呼吸の乱れ、脱毛、見当識障害および/または精神錯乱、極度の情動状態、特別な不安神経症、過剰性欲、鮮明な夢および/または不眠症、聴覚および/または視覚の幻覚、学習への影響、眠気およびナルコレプシー、ならびに精神刺激薬精神病を含むが、それらに限定されない、ジスキネジアに関連付けられないL-ドーパ処理の注目すべき副作用が存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物または組成物を用いた処理は、上記の副作用の1つまたは複数を軽減または除去する。

40

【0162】

さらに、パーキンソン病の治療における重大な副作用は、用量の終わりの機能劣化（end-of-dose deterioration of function）、オンオフ変動（on/off oscillations）、運動中の動作停止、用量の誤り（薬剤耐性）、ピーク用量におけるジスキネジア（レポドパ誘発ジスキネジア）、有効なセロトニンの減少および有効なドーパミンの異常調節を含むが、それらに限定されない、慢性的なレポドパ投与の副作用である。

【0163】

本開示はまた、本明細書に記載されている式Ia-1、式Ia-2、式Ib-1、式Ib-2、式Ic-1、式Ic-2、式Id-1もしくは式Id-2の化合物の有効量を必要

50

とするヒトに投与することを含む、パーキンソン病を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、投与される式 I a - 1、式 I a - 2、式 I b - 1、式 I b - 2、式 I c - 1、式 I c - 2、式 I d - 1 もしくは式 I d - 2 の化合物は、本明細書に開示されている組成物のいずれかに存在する。いくつかの実施形態では、式 I の化合物の任意の 1 つまたは複数投与されるヒトは、L - ドーパも投与される。いくつかの実施形態では、L - ドーパおよび式 I の化合物は同じ組成物または投与形態中に存在する。

【 0 1 6 4 】

本開示は、本明細書に記載されている式 I a - 1、式 I a - 2、式 I b - 1、式 I b - 2、式 I c - 1、式 I c - 2、式 I d - 1 もしくは式 I d - 2 の化合物の有効量を必要とするヒトに投与することを含む、乱された睡眠スケジュールにより特徴付けられる睡眠障害を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、投与される式 I a - 1、式 I a - 2、式 I b - 1、式 I b - 2、式 I c - 1、式 I c - 2、式 I d - 1 もしくは式 I d - 2 の化合物は、本明細書に開示されている組成物のいずれかに存在する。いずれかの特定の理論と結び付けられることを望まずに、式 I の化合物は通常の睡眠アーキテクチャおよび/または通常の 24 時間周期のリズムを回復させるように作用し得る。変化した睡眠リズムおよび/またはアーキテクチャに関連する睡眠障害の例としては、不眠症、下肢静止不能症候群、ナルコレプシーおよびレム睡眠行動障害；アルツハイマー病、パーキンソン病または多発性硬化症などの神経変性疾患に関連する障害；薬物離脱、特にアルコールまたは鎮痛催眠離脱に関連する乱れたレム睡眠障害；睡眠時無呼吸、交代勤務または時差ボケに関連する乱された 24 時間周期のリズム；が挙げられるが、それらに限定されない。

【 0 1 6 5 】

本明細書に記載されている主題が効率的に理解されるように、以下に実施例が提供される。これらの実施例は、単に例示目的であり、いずれの方法においても請求する主題を制限するように構成されるものではない。これらの実施例を通して、分子クローニング反応および他の標準的な組み換え DNA 技術が、Maniatis 等、Molecular Cloning - A Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor Press (1989) により、特に注釈しない場合は、市販されている試薬を用いて実行される。

【 0 1 6 6 】

2013 年 3 月 15 日に出願された米国特許仮出願第 61 / 786,714 号明細書が参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【 0 1 6 7 】

実施例

実施例 1：パーキンソン病のモデルラット

神経毒の 6 - ヒドロキシドーパミン (6 - OHDA) は、パーキンソン病 (PD) の動作モデルにおいてドーパミン作動性ニューロンの減少を誘発するように広く使用されている。内側前脳束への 6 - OHDA の片側投与は、PD のような運動機能障害につながり、注入される動物の 80 乃至 90 % においてドーパミンニューロンの 90 乃至 95 % の同側の損傷をもたらし得る。L - ドーパによる障害を有する動物の治療は、このモデルにおける運動能力への効果を変化させる。現在の研究は、6 - OHDA により障害を付与された、L - ドーパによる治療を受けた PD のモデルラットにおいてシドノカルブを評価した。

【 0 1 6 8 】

7 乃至 8 週齢のメスの SD ラット (Sprague - Dawley rat) が使用された。動物は処理群にランダムに割り当てられた。食べ物は標準的な齧歯動物の餌および好みに合わせた水から成る。

【 0 1 6 9 】

6 - OHDA は、0.03 % アスコルビン酸と 0.9 % の無菌 NaCl 溶液に 5 mg / ml 水溶液となるように調製した。3 μ L の 6 - OHDA が、プレグマからの次の定位座標で、すなわち、頭蓋骨の上端に対して前後方向 (A / P) - 4 mm、内外方向 (M / L

) - 1.3 mm、腹背方向 (V/D) - 8 mm で、内側前脳束に注入された。

【0170】

障害を起こした後、ラットは2週間で回復されるようにし、アンフェタミン誘発回転活動について試験した。動物は、食塩水中 25 mg/kg のアンフェタミンで処理され、90分間オープンフィールド状態で記録された。4回/分以上回転するラットのみが有効性研究で使用された。さらに1週間後、ラットは、種々の回数、L-ドーパ (Isotec IY0630) で処理され、異常不随意運動 (AIM) が現れるのが測定された。

【0171】

AIM試験は次のように、すなわち、1)ラットの重さを量り、L-ドーパ/ベンセラジド (10 ml/kg、腹腔内) が投与され、複数日数にわたり1日当たり1回注入されてもよく、試験化合物または標準化合物の投与が含まれてもよく、2)空のケージにラットを入れ、映像記録を開始し、3)AIMが4つの領域、すなわち、a)下記で定義される第の視覚的AIMの徴候-潜時(秒)の発現、b)30分のAIMスコアc)60分のAIMスコアおよびd)30乃至60分の左回転数で評価され、4)AIMはスコアが付与され、0乃至4のスケールであって、i)欠神、ii)毛繕いを伴う僅かな左前肢ジストニア、iii)毛繕いを伴う過剰の左前肢ジストニア、iv)左回転を伴う左前肢ジストニア、およびv)毛繕いの有無を問わない連続的な左回転、のスケールで記録され、5)あらゆる異常な臨床的徴候を記録し、6)60分後に、記録を止め、ラットをホームケージに戻して行われた。

【0172】

図1Aに示すように、アンフェタミン処理に対する回転反応に基づいて予め選ばれた6-OHDAにより片側に障害が付与されたSDラット (N=10-11/群) に対して5日間、1日1回、L-ドーパ (6 mg/kg) が投与された。注入後60分間、異常不随意運動 (AIM) のスコアが付与された。L-ドーパによる処理は、基剤により処理されたラットに比べて、かなり高いAIMスコアを付与した。図1Bに示すように、1日1回のシドノカルブの処理 (10乃至30 mg/kg) は、基剤により処理されたラットに比べて、それ程AIMがもたらされなかった。図1Aおよび1Bに示すように、L-ドーパは、対照群に比べて顕著なAIMをもたらし、シドノカルブ単独ではあまりAIMをもたらない。これらのデータは、パーキンソン病に有効な前臨床モデルの確立を示している。

【0173】

実施例2: L-ドーパ誘発ジスキネジアの減少

上記の6-OHDA片側損傷を受けるラットは、L-ドーパ (1日目、50 mg/kg) で、および次いでL-ドーパおよび試験薬剤 (2日目、シドノカルブまたはテソフェンシン) で処理された。L-ドーパによる2日の処理により、増加した異常不随意運動 (AIM) はシドノカルブにより改善されたが、テソフェンシン処理により改善されなかった。その結果は図2に示されている。図2に示されているように、シドノカルブは、6-OHDA処理ラットにおいてL-ドーパ誘発ジスキネジアを改善するが、テソフェンシンはそれを改善しない。

【0174】

L-ドーパによる処理により増加したAIMは、L-ドーパ投与後30分間で投与したシドノカルブにより約40%減少した。この効果は、L-ドーパ投与後30乃至60分で認識された。同じ条件下での非特異性カテコールアミン再取り込み阻害剤であるテソフェンシンは、この研究ではAIMに影響を与えなかった。これらのデータは、シドノカルブがPDの前臨床モデルにおいてL-ドーパ誘発ジスキネジアを低減し得、テソフェンシンなどの非特異性DAT阻害剤と機能的に区別されることを示している。

【0175】

実施例3: L-ドーパを介した抗無動性の増強

6-OHDAにより損傷が付与されたラットにおいて、L-ドーパ投与はまた、前肢調整ステップ (FAS) 試験により測定され得る治療上有益な抗無動性活性を引き出す。こ

の運動機能へのL-ドーパ有効性へのシドノカルブの効果を判定するように、6-OHDAにより損傷が付与されたラットが、シドノカルブ10mg/kgとともにL-ドーパで処理され、FAS試験により評価された(図3を参照されたい)。2日間のL-ドーパによる処理は、対照群に比べて、運動機能の改善をもたらす。L-ドーパを伴う10mg/kgのシドノカルブの投与は、対照群に比べてかなり高い調整ステップスコアを、および、L-ドーパのみの場合に比べて改善されたスコアをもたらす。

【0176】

前肢調整ステップ試験は次のように実行された。

【0177】

操作および訓練

連続した3日間、この研究を実行した実験者は、ラットが実験者の扱い方に慣れるようにラットを扱い、ラットは、後肢を固定されかつ面上方に後ろ部分を僅かに挙げられて、その一方で観察されない前肢を固定し、観察される前肢はテーブルに触れるようにされ、この動物は、まずはフォアハンドに、次いでバックハンドに、ゆっくりと横向きに動かされ(90cmに対して約5秒)、これらのステップは他の前肢に対しても繰り返された。フォアハンドは、体の方への運動を補うことと定義され、バックハンドは、体から離れる方への運動を補うことと定義される。

【0178】

試験

各ステップ試験は各前足に対する6つの試行から成り、次のようにフォアハンドおよびバックハンドの両方について交互に行われ、すなわち、ラットは上記と同じ位置に抑えられて、前肢がテーブルに接して、ラットは、まずフォアハンドに、続いてバックハンドにゆっくりと横方向に移動されて(90cmに対して5秒)、フォアハンドおよびバックハンド方向への移動では両前肢についてのステップを調節する数がカウントされて記録され、その一連の試験は、右前肢バックハンドおよびフォアハンド方向へと後続する左前肢フォアハンドおよびバックハンド調整ステップ試験である。ラットは、ホームケージに戻され、その一連の試験は、そのケージで第2のラットについて繰り返された。さらに5回の試行が各ラットについて実行され、ラットは試行の間ホームケージに戻された。

【0179】

投与

実験のこの部分では、6-OHDA損傷後3乃至4週間、および次のような回転試験後少なくとも1週間実行され、投与開始前に、ラットは、上記のように慣らし、ベースライン測定が実行され、L-ドーパのベンセラジド(濃度は腹腔内注射につき10ml/kg)による調製では、a) L-ドーパを食塩水に1.2mg/mlで溶解し、およびb)ベンセラジドは食塩水に0.4mg/mlで溶解し、シドノカルブ10mg/kgの調製では、a)シドノカルブを、0.5%メチルセルロース、0.2% tween 80のdH₂Oに1mg/mlで溶解した。

【0180】

一日目

ラットは重さを量られ、L-ドーパ/ベンセラジド(12mg/kg、4mg/kg)を注射された。FASが、L-ドーパ/ベンセラジド投与後、約60分間実行された。ラットはホームケージに戻された。

【0181】

二日目

ラットは重さを量られ、L-ドーパ/ベンセラジド投与30分前に、シドノカルブ10mg/kgまたは基剤(0.5%メチルセルロース、0.2% tween 80のdH₂O)が注射された。研究対象の残りのラットは、一日目における上記が繰り返された。

【0182】

損傷された前肢のステップ(フォアハンドおよびバックハンド)を合計し、損傷を受けていない前記のステップの合計で除算し、100を乗算することにより、データが百分率

10

20

30

40

50

で表されて、前肢の障害の程度の指標が与えられた。同様の演算が、損傷された前肢について百分率で得られ、機能の回復の指標が与えられた。

【 0 1 8 3 】

図3に示されているように、L - ドーパが誘発する運動効果の評価が、6 - O H D A 処理ラットにおいて検証した。S Dラット(6匹/群)は、上記のように、片側に6 - O H D Aを注射された。二週間後、ラットは、L - ドーパ12mg/kg(一日目)で、次いで、L - ドーパおよびシドノカルブ10mg/kg(二日目)で処理された。前肢調整ステップはスコアが付けられ、損傷(影響)を受けていない前肢の百分率としてグラフが作成された。L - ドーパによる処理は、対照(未処理)の場合に比べて、ステップにおける僅かな増加をもたらした。10mg/kgのシドノカルブは、対照群(* * p < 0 . 0 1、p = 0 . 0 5 8、基剤 + 基剤の場合と比較、事後比較でt検定を伴う一元配置分散分析)に比べて、ステップの調整においてかなりの向上(実質的に、100%戻る)がもたらされた。これらの結果は、L - ドーパ誘発ステップ試験のモデルラットを確立し、シドノカルブは、L - ドーパの運動能力効果を向上させ得ることを示している。さらに、シドノカルブは、L - ドーパのより低い治療用量の使用を可能にし、それにより、潜在的にL - ドーパにより誘発される副作用の低減を可能にする。

10

【 0 1 8 4 】

実施例4：マウスのオープンフィールド活動

オープンフィールド活動分析が実行され、その分析において、自発運動および感覚運動パラメータが自動オープンフィールド装置で評価された。1 - メチル - 4 - フェニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン(MPTP)の注射(3 x 20mg/kg)が、2時間間隔(最終用量MPTP = 60mg/kg)でC57BL/6マウスにおいて実行された。マウスは、この化合物で、MPTPの30分前にかつ4日間毎日処理された。自発運動活動が、5日目に、試験化合物投与後30分でモニタリングされた。自発運動活動は、自動オープンフィールドで30分間測定された。次のパラメータ、すなわち、1)移動される水平距離、2)立ち上がり行動に到達する回数、3)常同行為が測定された。垂直活動(立ち上がり行動)の結果は図4に示されている。

20

【 0 1 8 5 】

シドノカルブおよびテソフェンシンの両方は、MPTPで処理されたC57BL/6マウスにおける垂直活動を低下させる。これらのデータは、DAT阻害機構と一致して、シドノカルブが毒性のMPTPの取り込みを抑制し得、PDの前臨床モデルにおける症候性運動障害を回避し得ることを示す。

30

【 0 1 8 6 】

実施例5：マウスの脳波

脳波データが、脳および筋肉活動をモニタリングする電極が常時埋め込まれているC57BL/6マウスにおいて得られた。覚醒時間の割合が、マウスが主に眠っているときに、照明をオンにした4時間後のシドノカルブの腹腔内注射に続いて評価された。その結果が図5に示されている。

【 0 1 8 7 】

図5に示されているように、シドノカルブは、対照群に比べて、覚醒時間を用量依存的に増加させた。これらのデータは、シドノカルブがPDに関連する睡眠乱れおよび障害を緩和し得ることを示す。

40

【 0 1 8 8 】

実施例6：L - ドーパ誘発ジスキネジアの低減：長期間投与

2週間、シドノカルブを伴うまたは伴わずに且つL - ドーパで処理され、6 - O H D Aにより片側損傷されたラットにおける異常不随意運動(AIM)へのシドノカルブの効果が検証された。

【 0 1 8 9 】

薬剤処理

L - ドーパが、ベンセラジド(腹腔内、4mg/kg)とともに、12mg/kg(腹

50

腔内)の投与レベルで投与された。シドノカルブ(10または30mg/kg、腹腔内)、アマンタジン(40mg/kg、腹腔内)または基剤が、L-ドーパノベンセラジドの30分前に投与された。「プライミング」ステップとして、L-ドーパそれだけが、アンフェタミン回転運動のウォッシュアウト期間の1週間後に投与された。次に、シドノカルブが、L-ドーパと一緒に、さらなる12日間毎日投与された。

【0190】

異常不随意運動(AIM)

長期間L-ドーパの効果は、単独でまたはシドノカルブと組み合わせられて、Cenci等、Nat. Rev. Neurosci., 2002, 3, 574-9に記載された方法に基づいて異常肢、口および顔運動について個々の動物を評点することにより評価した。10
処理後、ラットは、密閉された部屋に入れられ、以下のように、2時間の間、20乃至30分毎に軸、肢および口舌AIMについてモニタリングされた。

1. 最初の1分間に、AIMが次の3つの領域で評価された。

a. 軸：損傷に対して体の反対側に方向付けてねじられるように首および胸のジストニー姿勢をとる。

b. 前肢：損傷に対して体の反対側に位置する前肢の速い無目的運動、および

c. 口舌：ラットが食べ物または他の物を噛んでいないまたは認識していないときときどき生じる、顎および挺舌の繰り返される開閉。

2. AIMは、0乃至4のスコアでスコア付けし記録した。

0 = 存在しない

1 = 観察期間の50%未満、存在する

2 = 観察期間の50%以上、存在する

3 = 全観察期間に存在するが、大きい音の刺激(ケージのてっぺんを叩く)で中断される

4 = 全観察期間に存在し、大きい音の刺激でも中断されない

3. 次の1分間で、頭の損傷された側から完全に360°向きを変えることと定義される、反対側回転運動が確認された。

4. 同側回転運動が、負数としてカウントされ、ゆえに、全ての反対側回転運動から除算された。

5. 各AIMサブカテゴリについて、全試験期間についてのスコアを合計した。30

【0191】

6-OHDAにより処理されたラットにおけるL-ドーパ誘発ジスキネジアの評価

SDラット(10匹/群)は、上記のように、6-OHDAが片側に注射された。2週間後、ラットは、ドーパミン作動性損傷を確認するように、アンフェタミン誘発回転活動について試験された。さらなる1週間後、ベースラインのAIMが測定され、ラットは、12日間、L-ドーパを12mg/kgおよびシドノカルブを10および30mg/kg(腹腔内)で処理された。1日目、8日目、10日目および12日目に、AIMが、2時間の間、20分毎にスコア付けされ、軸、肢および口舌(ALO)異常運動の合計としてグラフ作成された(図6)。このL-ドーパの投与による処理は、ベースラインと比べて、AIMSの増加をもたらした。シドノカルブによる処理は、基剤に比べて、AIMの減少をもたらした。40

【0192】

実施例7：L-ドーパ誘発ジスキネジアの低減：経口投与

SDラット(3匹/群)における血漿薬剤レベルの評価

ラットは、経口強制投与(po)によりシドノカルブが10mg/kg投与され、投与後、種々の時点の血漿を単離された。シドノカルブは、2つの異なる基剤で調製した(0.5%メチルセルロース/0.2%Tween-80、およびエタノール：プロピレングリコール：水(1:3:1))。これら2つの薬剤の基剤の比較で、より良好な溶解性をもたらしたエタノールベースの製剤が、前の研究で用いられた標準的なメチルセルロース製剤と同様な特性を有するかどうかを判定する薬物動態(PK)研究において供された。50

血漿サンプルが、標準的なLC/MS装置により薬剤濃度について分析し、ng/mlとして報告した。両方の薬剤の調製物は、複数の時点で僅かに高い血漿濃度をもたらすエタノールベースの製剤により、類似するPKプロファイルが得られた(図7)。

【0193】

6-OHDA処置されたラットにたいするL-ドーパ誘発性ジスキネジアに置いてのシドノカルブ経口投与の効能評価

SDラット(10匹/群)へ、本明細書に記載されている6-OHDAを片側に投与した。2週間後、ラットは、ドーパミン作動性障害を確認するようにアンフェタミン誘発回転活動について試験された。さらに1週間後、ベースラインのAIMが測定され、ラットは、12日間、L-ドーパを12mg/kgおよびシドノカルブを10および30mg/kg(腹腔内)で処理された。薬剤は、0.5%メチルセルロース/0.2%Tween-80において製剤化された。5日目および12日目に、AIMが、2時間の間、20分毎にスコア付けされ、軸、肢および口舌(ALO)異常運動の合計としてグラフ作成された(図8)。このL-ドーパの投与による処理は、ベースラインと比べて、AIMSの増加をもたらした。シドノカルブによる処理は、基剤に比べて、AIMの減少をもたらした。

10

【0194】

実施例8：L-ドーパにより仲介された抗無動症の増強：長期間投与

2週間、シドノカルブを伴うまたは伴わないL-ドーパにより処理され、片側を6-OHDAにより損傷されたラットにおける前肢調整ステップ(FAS)試験における運動機能へのシドノカルブの効果が検討された。

20

【0195】

薬剤処理

L-ドーパが、ベンセラジド(腹腔内、2mg/kg)と一緒に、6mg/kg(腹腔内)の投与レベルで投与された。シドノカルブ(10または30mg/kg、腹腔内)または基剤が、L-ドーパ/ベンセラジドの30分前に投与された。「プライミング」ステップとして、L-ドーパそれだけが、アンフェタミン回転運動のウォッシュアウト期間後、1週間毎日投与された。次に、シドノカルブが、L-ドーパとともに、さらに12日間毎日投与された。これらの6mg/kgのL-ドーパの検討について、ラットは、2つ前のL-ドーパ/シドノカルブの検討を組み合わせ、3週間のウォッシュアウト期間が見込まれた。

30

【0196】

6-OHDA処理されたラットにおけるL-ドーパ誘発モーター効果の評価

SDラット(10匹/グループ)は、本明細書に記載されている6-OHDAが片側に投与された。2週間後、ラットは、ドーパミン作動性障害を確認するためにアンフェタミン誘発回転活動について試験された。さらなる1週間後、ベースラインのFASが測定され、ラットは、12日間、L-ドーパを6mg/kgおよびシドノカルブを3および10mg/kg(腹腔内)で処理された。5日目および12日目に、FASが、3時間の間、1時間に一回スコア付けされ、ベースラインと比較して影響された前肢の%としてグラフ作成された(図9)。このL-ドーパの投与による処理は、ベースラインと比べて、ステップの調整において僅かな向上をもたらした。3mg/kgのシドノカルブによる処理は、基剤に比べて、ステップの調整において向上をもたらした。

40

【0197】

実施例9：L-ドーパにより仲介された抗無動症の増強：経口投与

経口的活性であるシドノカルブの性能は、L-ドーパにより処理された、片側を6-OHDAにより損傷されたラットにおける前肢調整ステップ(FAS)試験における運動機能へのシドノカルブの効果を検討することにより決定された。

【0198】

薬剤処理

L-ドーパが、ベンセラジド(腹腔内、2mg/kg)と一緒に、6mg/kg(腹腔

50

内)の投与レベルで投与された。シドノカルブ(10 mg/kg、腹腔内)または基剤が、L-ドーパ/ベンセラジドの30分前に投与された。「プライミング」ステップとして、L-ドーパそれだけが、アンフェタミン回転運動のウォッシュアウト期間後に1週間毎日投与された。次に、シドノカルブが、L-ドーパと一緒に、さらに12日間毎日投与された。

【0199】

6-OHDA処理されたラットにおけるL-ドーパ誘発モーター効果の評価

SDラット(3匹/グループ)は、本明細書に記載されている6-OHDAが片側に投与された。2週間後、ラットは、ドーパミン作動性障害を確認するためにアンフェタミン誘発回転活動について試験された。さらなる1週間後、ベースラインのFASが測定され、ラットは、12日間、L-ドーパを6 mg/kgおよびシドノカルブを10 mg/kg(腹腔内)で処理された。12日目に、FASが、投与後60分にスコア付けされ、ベースラインと比較して影響された前肢の%としてグラフ作成された(図10)。10 mg/kgのシドノカルブによる経口投与は、基剤(L-ドーパ単独)に比べて、ステップの調整において僅かな上昇をもたらし、重要なことに減少はもたらさなかった。

10

【0200】

実施例10：シドノカルブ単独処置は、6-OHDAにより損傷されたラットにおいて運動または機能障害をもたらさない。

L-ドーパで処理されなかった、6-OHDAにより片側を損傷されたラットにおける異常不随意運動(AIM)へのシドノカルブの影響が調査された。

20

【0201】

薬剤処理

シドノカルブは、12日間、1日に一回、6-OHDAにより損傷されたラットに3 mg/kg(腹腔内)で投与された。

【0202】

6-OHDA障害ラットにおけるシドノカルブ処理後のジスキネジア査定

SDラット(3匹/群)は、本明細書に記載されている6-OHDAが片側を投与された。2週間後、ラットは、ドーパミン作動性障害を確認するためにアンフェタミン誘発回転活動について試験された。さらに6週間後、ベースラインのAIMが測定され、ラットは、12日間、シドノカルブを3 mg/kg(腹腔内)で処理された。この実験では、L-ドーパは投与されなかった。5日目および12日目に、AIMが、投与後30、90および150分にスコア付けされ、軸、肢および口舌(ALO)異常運動の合計としてグラフ作成された(図11)。シドノカルブのみの処理はごくわずかのAIMをもたらし、L-ドーパ処理に比べて約20倍低いスコアを有していた。

30

【0203】

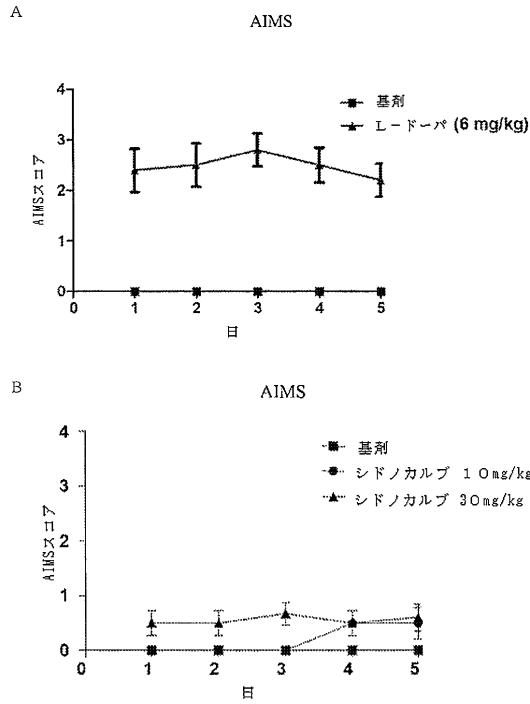
本開示は、本開示のいくつかの態様の例示として意図されている実施例において、開示されている特定の実施形態により範囲を限定されるものではなく、機能的に等価である何れかの実施形態は本開示の範囲内にある。実際には、本明細書において図示され、かつ記載された開示内容に加えて、本開示の種々の修正が、特許請求の範囲内にあるとして、当業者に明らかに理解され、および特許請求の範囲にあるように意図されている。

40

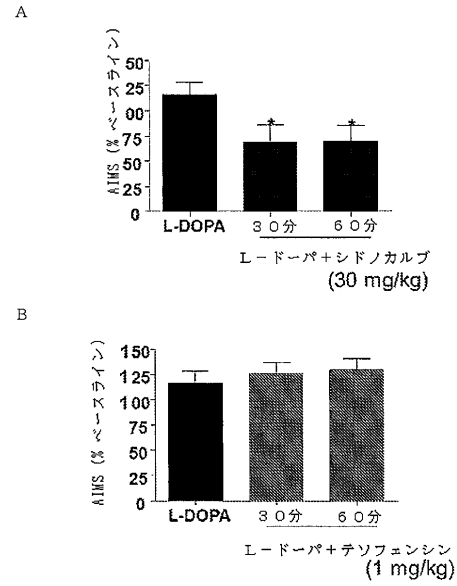
【0204】

多くの参考文献が引用されているが、それらの全体の開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

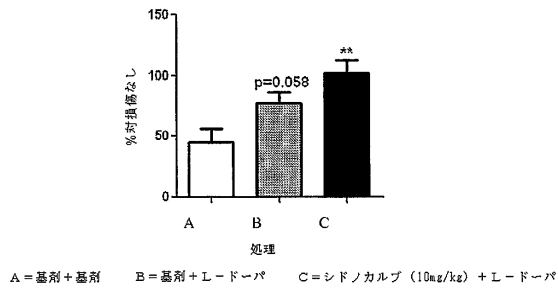
【 図 1 】



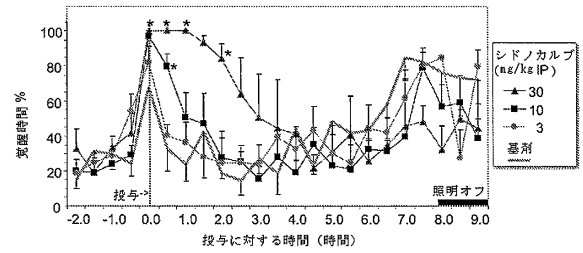
【 図 2 】



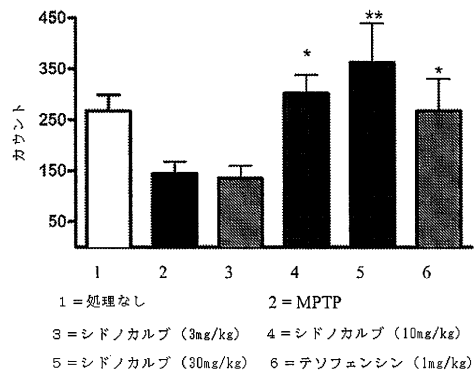
【 図 3 】



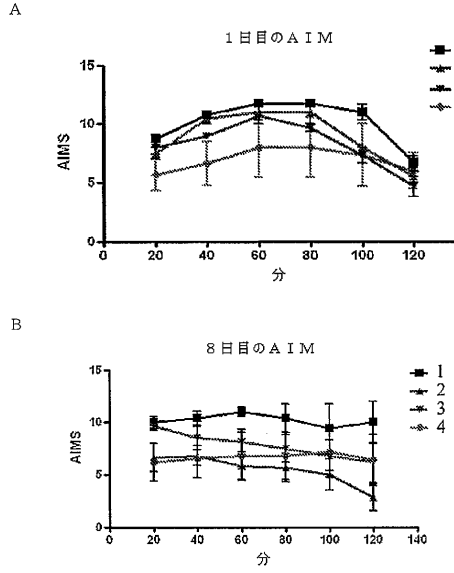
【 図 5 】



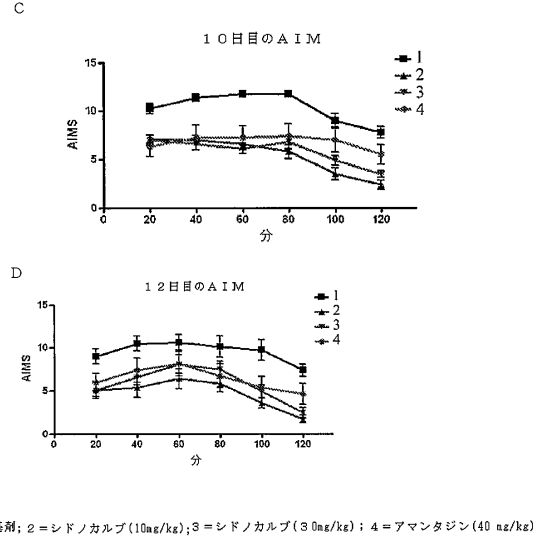
【 図 4 】



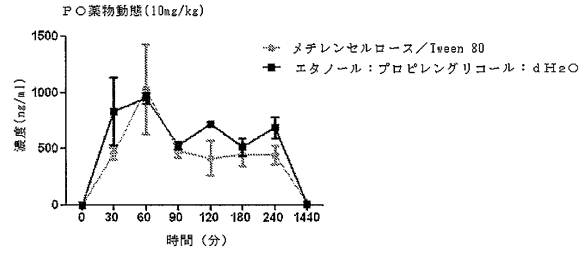
【 図 6 - 1 】



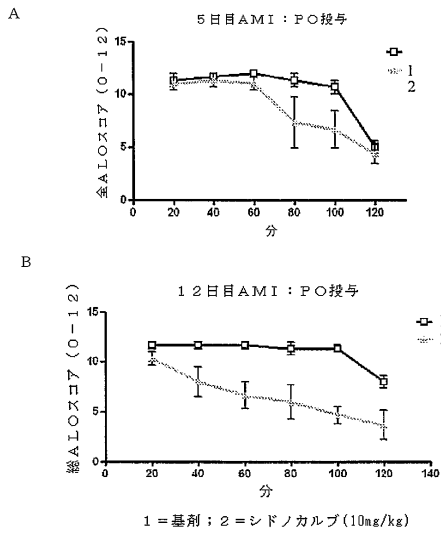
【 図 6 - 2 】



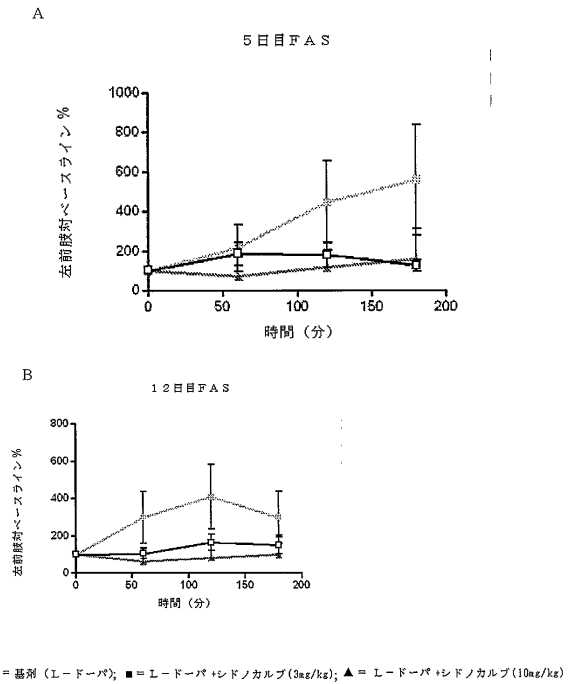
【 図 7 】



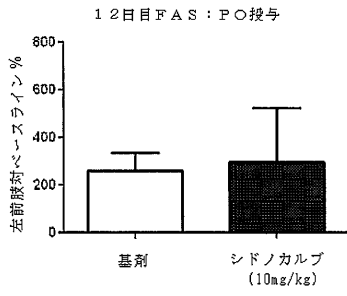
【 図 8 】



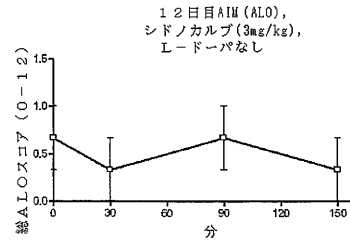
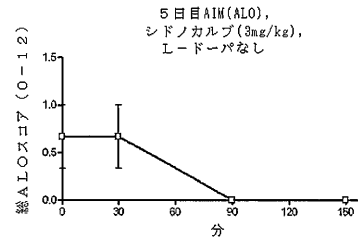
【 図 9 】



【図10】



【図11】



フロントページの続き

- (72)発明者 ジョン・グルーナー
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 8 2 . ウェストチェスター . シャープレスストリート 5 0
0
- (72)発明者 アンドリュー・ジー・リューム
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 0 8 7 . ウェイン . プロシアンレーン 3 2 0
- (72)発明者 マイケル・エス・サボリト
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 8 2 . ウェストチェスター . ゼネラルハウドライブ 9 0 9

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 2 1 4 9 1 (J P , A)
特表昭 5 7 - 5 0 1 4 8 0 (J P , A)
特表昭 5 6 - 5 0 1 0 8 8 (J P , A)
特表昭 5 7 - 5 0 1 4 7 9 (J P , A)
特開昭 5 3 - 0 6 5 8 8 0 (J P , A)
WITKIN, J. M. et al., Behavioral, Toxic, and Neurochemical Effects of Sydnocarb, a Novel Psychomotor Stimulant: Comparisons with Methamphetamine, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1 9 9 9 年, 288(3), pp. 1298-1310
Al'tshuler, R. A., Comparative Molecular Model Estimation of the Affinity of Phenylethylamines to the Binding Sites of Membrane Transporters, Pharmaceutical Chemistry Journal, 2 0 0 5 年, 39(4), pp. 169-175
STN International, (5Z)-3-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]-5-[(phenylcarbonyl)imino]-4,5-dihydro-1,2,3-oxadiazol-3-ium-4-ide, File REGISTRY [online], Entered STN: 27 May 2011, 検索日: 平成29年12月13日, CAS Registry No. 1301742-33-5
STN International, Urea, N-[3-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-1,2,3-oxadiazolium-5-yl]-N'-phenyl-, inner salt, File REGISTRY [online], Entered STN: 13 May 2011, 検索日: 平成29年12月13日, CAS Registry No. 1294450-39-7
STN International, 1,2,3-Oxadiazolium, 3-[2-(4-aminophenyl)ethyl]-5-[[[(phenylamino)carbonyl]amino]-], File REGISTRY [online], Entered STN: 06 Dec 2004, 検索日: 平成29年12月13日, CAS Registry No. 793610-92-1
STN International, 1,2,3-Oxadiazolium, 5-[[[(4-chlorophenyl)amino]carbonyl]amino]-3-[2-(dimethylamino)-2-phenylethyl]-, File REGISTRY [online], Entered STN: 30 Nov 2004, 検索日: 平成29年12月13日, CAS Registry No. 791015-23-1
STN International, 1,2,3-Oxadiazolium, 5-[[[(4-chlorophenyl)amino]carbonyl]amino]-3-[(2R)-2-hydroxy-2-phenylethyl]-, File REGISTRY [online], Entered STN: 19 Nov 2004, 検索日: 平成29年12月13日, CAS Registry No. 785001-95-8
STN International, 1,2,3-Oxadiazolium, 3-[2-(dimethylamino)-2-phenylethyl]-5-[[[(phenylamino)carbonyl]amino]-], File REGISTRY [online], Entered STN: 04 Oct 2004, 検索日: 平成29年12月13日, CAS Registry No. 756771-00-3
STN International, 1,2,3-Oxadiazolium, 5-[[[(4-chlorophenyl)amino]carbonyl]amino]-3-(2-hydroxy-2-phenylpropyl)-, File REGISTRY [online], Entered STN: 01 Oct 2004, 検索日: 平成29年12月13日, CAS Registry No. 755705-34-1
STN International, 1,2,3-Oxadiazolium, 5-[[[(3,4-dichlorophenyl)amino]carbonyl]imino]-4,5-dihydro-3-(2-phenylethyl)-, inner salt, File REGISTRY [online], Entered STN: 05 Mar 2003, 検索日: 平成29年12月13日, CAS Registry No. 496923-30-9
STN International, 1,2,3-Oxadiazolium, 5-[[[(3,4-dichlorophenyl)amino]carbonyl]imino]-2,5-dihydro-3-(2-phenylethyl)-, inner salt, File REGISTRY [online], Entered STN: 05 Dec 2002, 検索日: 平成29年12月13日, CAS Registry No. 475157-69-8

STN International, 1,2,3-Oxadiazolium, 5-[[[(phenylamino)carbonyl]amino]-3-(2-phenylethyl)-, File REGISTRY [online], Entered STN: 23 Sep 1994, 検索日:平成29年12月13日, CAS Registry No. 157856-28-5

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)