

【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20年9月11日 (2008.9.11)

【公表番号】特表2007-516292(P2007-516292A)

【公表日】平成19年6月21日 (2007.6.21)

【年通号数】公開・登録公報2007-023

【出願番号】特願2006-547314(P2006-547314)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/473 (2006.01)

A 6 1 K 31/4741 (2006.01)

C 0 7 D 221/18 (2006.01)

C 0 7 D 491/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 25/20 (2006.01)

A 6 1 P 15/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/30 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 31/473

A 6 1 K 31/4741

C 0 7 D 221/18

C 0 7 D 491/06

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 25/20

A 6 1 P 15/08

A 6 1 P 25/30

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成20年7月23日 (2008.7.23)

【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】

ドーパミンD<sub>1</sub>受容体アゴニスト、ドーパミンD<sub>2</sub>受容体アンタゴニスト、および、製薬学的に受容可能な担体、希釈剤、賦形剤、またはそれらの組み合わせを含む製薬組成物であって、ドーパミンD<sub>1</sub>受容体アゴニストの量、および、ドーパミンD<sub>2</sub>受容体アンタゴニストの量が、それぞれ、神経性、精神病性、または精神医学的障害を発症、または患う危険性を有する患者を治療するのに有効であることを特徴とする、前記製薬組成物。

【請求項 2】

前記D<sub>1</sub>受容体アゴニストは、ヘキサヒドロベンゾフェナンスリジン類、ヘキサヒドロチエノフェナンスリジン類、フェニルベンゾアゼピン類、クロメノイソキノリン類、ナフトイソキノリン類、それらの類縁体および誘導体、それらの製薬学的に受容可能な塩、および、それらの組み合わせからなる群から選ばれる化合物であることを特徴とする、請求項 1 に記載の製薬組成物。

【請求項 3】

前記神経性、精神病性、または精神医学的障害は、統合失調症、分裂病様障害、分裂情動障害、認識障害、記憶障害、自閉症、アルツハイマー病、痴呆、双極性障害、精神的発作と組み合わせさったうつ病、および、精神病を含むその他の障害を含む群から選ばれることを特徴とする、請求項 1 に記載の製薬組成物。

【請求項 4】

前記ドーパミンD<sub>1</sub>受容体アゴニストは、完全アゴニストであることを特徴とする、請求項 1 に記載の製薬組成物。

【請求項 5】

前記ドーパミンD<sub>1</sub>受容体アゴニストは、前記ドーパミンD<sub>1</sub>受容体サブタイプに対して選択的であることを特徴とする、請求項 1 に記載の製薬組成物。

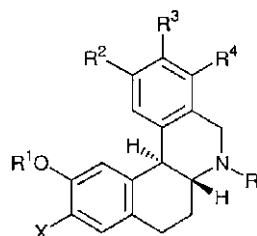
【請求項 6】

前記ドーパミンD<sub>2</sub>受容体アンタゴニストは、前記ドーパミンD<sub>1</sub>受容体に対して顕著な結合を示さないことを特徴とする、請求項 1 に記載の製薬組成物。

【請求項 7】

前記ドーパミン受容体アゴニストは、下式化合物であるか、または、製薬学的に受容可能なその塩であることを特徴とする、請求項 1 に記載の製薬組成物。

【化 1】



(式中、

Rは水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり；

R<sup>1</sup>は水素、アシル、ベンゾイル、ピバロイル、要すれば任意に置換されるフェニル保護基であり；

Xは水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードであり；あるいは、Xは式-OR<sup>5</sup>の基であり、式中、R<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、アシル、ベンゾイル、ピバロイル、要すれば任意に置換されるフェニル保護基であり；あるいは、R<sup>1</sup>およびR<sup>5</sup>基は結合して、式-CH<sub>2</sub>-また

は-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-をもつ二価ラジカルを形成し；

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub>は、それぞれ独立に、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、フェニル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、および、-OR<sup>6</sup>基からなる群から選ばれ、式中、R<sup>6</sup>は水素、アシル、ベンゾイル、ピパロイル、または要すれば任意に置換されるフェニル保護基である。  
)

【請求項 8】

基R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>の内の少なくとも一つは水素以外であることを特徴とする、請求項 7 に記載の製薬組成物。

【請求項 9】

Rは水素またはメチルであり、R<sup>1</sup>は水素であり、Xは水素、ブロモ、または-OR<sup>2</sup>であり、かつ、R<sup>2</sup>は水素であることを特徴とする、請求項 7 に記載の製薬組成物。

【請求項 10】

Rはメチルであり、かつ、Xはブロモであることを特徴とする、請求項 7 に記載の製薬組成物。

【請求項 11】

Rはメチルであり、かつ、Xは水素であることを特徴とする、請求項 7 に記載の製薬組成物。

【請求項 12】

基R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub>の内の少なくとも一つはメチルであることを特徴とする、請求項 7 に記載の製薬組成物。

【請求項 13】

Xはヒドロキシであることを特徴とする、請求項 7 に記載の製薬組成物。

【請求項 14】

Rは水素であることを特徴とする、請求項 7 に記載の製薬組成物。

【請求項 15】

RはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであることを特徴とする、請求項 7 に記載の製薬組成物。

【請求項 16】

Rはメチルであることを特徴とする、請求項 7 に記載の製薬組成物。

【請求項 17】

Rはn-プロピルであることを特徴とする、請求項 7 に記載の製薬組成物。

【請求項 18】

Rは水素であり、R<sup>2</sup>はメチルであり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ水素であり、R<sup>1</sup>は水素であり、かつXはヒドロキシであることを特徴とする、請求項 7 に記載の製薬組成物。

【請求項 19】

RおよびR<sup>1</sup>はそれぞれ水素であり、Xはヒドロキシであり、R<sup>3</sup>はメチルであり、かつ、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ水素であることを特徴とする、請求項 7 に記載の製薬組成物。

【請求項 20】

RおよびR<sup>1</sup>はそれぞれ水素であり、Xはヒドロキシであり、R<sup>4</sup>はメチルであり、かつ、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ水素であることを特徴とする、請求項 7 に記載の製薬組成物。

【請求項 21】

前記化合物はDAR-110であることを特徴とする、請求項 7 に記載の製薬組成物。

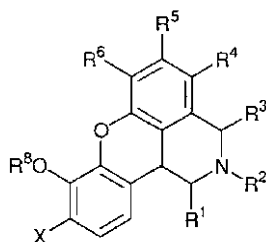
【請求項 22】

前記化合物は、約30分から約3時間に渡る範囲の半減期を持つことを特徴とする、請求項 7 に記載の製薬組成物。

【請求項 23】

前記ドーパミン受容体アゴニストは、下式化合物であるか、または、製薬学的に受容可能なその塩であることを特徴とする、請求項 1 に記載の製薬組成物。

## 【化 2】



(式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ は、それぞれ独立に、水素、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、および $C_2$ - $C_4$ アルケニルからなる群から選ばれ；

$R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ は、それぞれ独立に、水素、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、フェニル、ハロ、および、式-ORを持つ基からなる群から選ばれ、式中、Rは水素、アシル、ベンゾイル、ピバロイル、または、要すれば任意に置換されるフェニル保護基であり；

$R^8$ は、水素、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、アシル、または、要すれば任意に置換されるフェニル保護基であり；

Xは、水素またはハロであり；あるいは、Xは、式-OR<sup>9</sup>を持つ基であり、式中、 $R^9$ は、水素、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、アシル、または任意に置換されるフェニル保護基であり；あるいは、Xが式-OR<sup>9</sup>を持つ基である場合、 $R^8$ および $R^9$ 基は結合して、式-CH<sub>2</sub>-を持つ2価の基を形成する。)

## 【請求項 2 4】

前記化合物が、(+)配置を持つ光学活性体であることを特徴とする、請求項 2 3 に記載の製薬組成物。

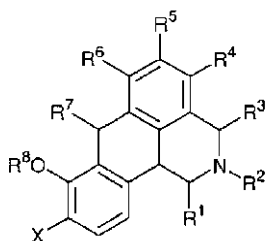
## 【請求項 2 5】

基 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ の内の少なくとも一つは水素以外であることを特徴とする、請求項 2 3 に記載の製薬組成物。

## 【請求項 2 6】

前記ドーパミン受容体アゴニストは、下式化合物であるか、または、製薬学的に受容可能なその塩であることを特徴とする、請求項 1 に記載の製薬組成物。

## 【化 3】



(式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ は、それぞれ独立に、水素、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、および $C_2$ - $C_4$ アルケニルからなる群から選ばれ；

$R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ は、それぞれ独立に、水素、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、フェニル、ハロゲン、および式-ORを持つ基からなる群から選ばれ、式中、Rは、水素、アシル、ベンゾイル、ピバロイル、または、要すれば任意に置換されるフェニル保護基であり；

$R^7$ は、水素、ヒドロキシ、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_2$ - $C_4$ アルケニル、 $C_1$ - $C_4$ アルコキシ、および $C_1$ - $C_4$ アルキルチオからなる群から選ばれ；

$R^8$ は、水素、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、アシル、または要すれば任意に置換されるフェニル保護基であり；

Xは水素、フルオロ、クロロ、ブromo、またはヨードである。)

**【請求項 27】**

前記化合物が、(+)配置を持つ光学活性体であることを特徴とする、請求項 26 に記載の製薬組成物。

**【請求項 28】**

基 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ の内の少なくとも一つは水素以外であることを特徴とする、請求項 26 に記載の製薬組成物。

**【請求項 29】**

前記ドーパミン $D_2$ 受容体アンタゴニストは抗精神病剤であることを特徴とする、請求項 1 から 28 のいずれかに記載の製薬組成物。

**【請求項 30】**

前記ドーパミン $D_2$ 受容体アンタゴニストは非定型抗精神病剤であることを特徴とする、請求項 1 から 28 のいずれかに記載の製薬組成物。

**【請求項 31】**

1種以上のコリン性薬剤、コリン作用剤、アセチルコリン模倣剤、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、または上記の組み合わせをさらに含むことを特徴とする、請求項 1 から 28 のいずれかに記載の製薬組成物。

**【請求項 32】**

請求項 1 から 28 のいずれかに記載の組成物の有効量を含むことを特徴とする、神経性、精神病性、および/または精神医学的障害の予防、および/または、治療用経口剤。

**【請求項 33】**

完全ドーパミン $D_1$ 受容体アゴニストであって、ヘキサヒドロベンゾフェナンスリジン類、ヘキサヒドロチエノフェナンスリジン類、フェニルベンゾジアゼピン類、クロメノイソキノリン類、ナフトイソキノリン類、製薬学的に受容可能なそれらの塩、および、それらの組み合わせからなる群から選ばれる化合物の有効量、および、ドーパミン $D_2$ 受容体アンタゴニストの有効量を含み、

前記アゴニストと前記アンタゴニストは共時的に投与されることを特徴とする、神経性、精神病性、および/または精神医学的障害の予防、および/または、治療用経口剤。

**【請求項 34】**

前記アゴニストと前記アンタゴニストは同時に投与されることを特徴とする、請求項 32 に記載の経口剤。

**【請求項 35】**

前記アゴニストと前記アンタゴニストは一つの単位剤形において投与されることを特徴とする、請求項 32 に記載の経口剤。

**【請求項 36】**

前記神経性、精神病性、または精神医学的障害は、統合失調症、認識障害、記憶障害、自閉症、アルツハイマー病、痴呆、および、それらの組み合わせからなる群から選ばれることを特徴とする、請求項 32 に記載の経口剤。

**【請求項 37】**

前記ドーパミン $D_1$ 受容体アゴニストは、完全アゴニストであることを特徴とする、請求項 32 に記載の経口剤。

**【請求項 38】**

前記ドーパミン $D_2$ 受容体アンタゴニストは抗精神病剤であることを特徴とする、請求項 33 から 37 のいずれかに記載の経口剤。

**【請求項 39】**

前記ドーパミン $D_2$ 受容体アンタゴニストは非定型抗精神病剤であることを特徴とする、請求項 33 から 37 のいずれかに記載の経口剤。

**【請求項 40】**

前記ドーパミン $D_2$ 受容体アンタゴニストは統合失調症を治療するのに効果的であることを特徴とする、請求項 33 から 37 のいずれかに記載の経口剤。

## 【請求項 4 1】

前記ドーパミン $D_1$ 受容体アゴニストとドーパミン $D_2$ 受容体アンタゴニストとは、同じ組成物において前記患者に対して投与されることを特徴とする、請求項 3 3 から 3 7 のいずれかに記載の経口剤。

## 【請求項 4 2】

前記ドーパミン $D_1$ 受容体アゴニストとドーパミン $D_2$ 受容体アンタゴニストとは、異なる組成物において前記患者に対して投与されることを特徴とする、請求項 3 3 から 3 7 のいずれかに記載の経口剤。

## 【請求項 4 3】

前記 $D_1$ ドーパミン受容体アゴニストは完全 $D_1$ ドーパミン受容体アゴニストであることを特徴とする、請求項 3 3 から 3 7 のいずれかに記載の経口剤。

## 【請求項 4 4】

神経性、精神病性、または精神医学的障害の予防、または治療用経口剤であって、  
ドーパミン $D_1$ 受容体アゴニストの有効量、および、ドーパミン $D_2$ 受容体アンタゴニストの有効量を含み、  
前記ドーパミン $D_1$ 受容体アゴニストと前記ドーパミン $D_2$ 受容体アンタゴニストとが共時的に投与されることを特徴とする経口剤。

## 【請求項 4 5】

前記ドーパミン $D_1$ 受容体アゴニストは、ヘキサヒドロベンゾフェナンスリジン類、ヘキサヒドロチエノフェナンスリジン類、クロメノイソキノリン類、ナフトイソキノリン類、それらの類縁体および誘導体、それらの製薬学的に受容可能な塩、および、それらの組み合わせからなる群から選ばれる完全アゴニストであることを特徴とする、請求項 4 4 に記載の経口剤。