

【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 18 年 3 月 16 日 (2006.3.16)

【公表番号】特表 2005-505551 (P2005-505551A)

【公表日】平成 17 年 2 月 24 日 (2005.2.24)

【年通号数】公開・登録公報 2005-008

【出願番号】特願 2003-524621 (P2003-524621)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4427 (2006.01)

A 6 1 K 31/198 (2006.01)

A 6 1 K 31/397 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/4427

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 31/397

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 1 月 17 日 (2006.1.17)

【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

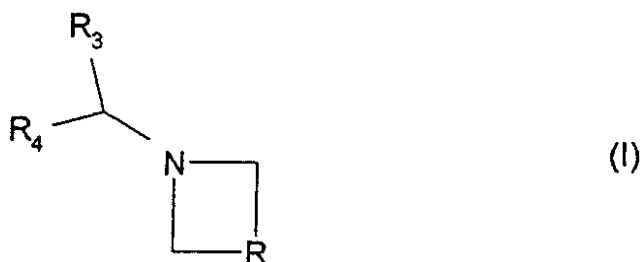
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する 1 種またはそれ以上の生成物と、下記式 (I) で表される 1 種またはそれ以上の C B 1 拮抗剤アゼチジン誘導体、これらの化合物の光学異性体、またはそれらの無機酸もしくは有機酸との製薬上許容される塩との組み合わせ。

【化 1】



式中、

A :

R は、C R₁ R₂、C = C (R₅) S O₂ R₆ または C = C (R₇) S O₂ a l k 基を示し、

R₁ は、水素原子を示し、そして R₂ は、- C (R₈) (R₉) (R₁₀)、- C (R₈) (R₁₁) (R₁₂

)、 $-CO-NR_{13}R_{14}$ 、 $-CH_2-CO-NR_{13}R_{14}$ 、 $-CH_2-CO-R_6$ 、 $-CO-R_6$ 、 $-CO$ -シクロアルキル、 $-SO-R_6$ 、 $-SO_2-R_6$ 、 $-C(OH)(R_{12})(R_6)$ 、 $-C(OH)(R_6)$ (アルキル)、 $-C(=NOalk)R_6$ 、 $-C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R_6$ 、 $-CH_2-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ 、 $-CH_2-C(=NOalk)R_6$ 、 $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ 、 $-CH(R_6)NH SO_2alk$ 、 $-CH(R_6)NH CONH alk$ または $-CH(R_6)NH COalk$ 基を示すか、

または R_1 は、アルキル、 $NH-R_{15}$ 、シアノ、 $-S-alk-NR_{16}R_{17}$ 、 $-CH_2-NR_{18}R_{19}$ または $-NR_{20}R_{21}$ 基を示し、そして R_2 は、 $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ 基を示すかの何れかであり、

R_3 および R_4 は、同一でも異なってもよく、アルキルもしくはシクロアルキル基、またはフェニル、ナフチルもしくはインデニルから選択される芳香族基(これらの芳香族基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のハロゲン、アルキル、アルコキシ、ホルミル、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-CO-alk$ 、シアノ、 $-COOH$ 、 $-COOalk$ 、 $-CONR_{22}R_{23}$ 、 $-CO-NH-NR_{24}R_{25}$ 、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、ヒドロキシアルキルまたは $-alk-NR_{24}R_{25}$ で置換されている)；またはベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、クロマニル、2,3-ジヒドロキシベンゾフリル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル、フリル、イミダゾリル、イソクロマニル、イソキノリル、ピロリル、ピリジル、ピリミジニル、キノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、チアゾリルおよびチエニル環から選択されるヘテロ芳香族基(これらのヘテロ芳香族基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、 $-COOH$ 、 $-COOalk$ 、 $-CO-NH-NR_{24}R_{25}$ 、 $-CONR_{22}R_{23}$ 、 $-alk-NR_{24}R_{25}$ 、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキルまたはヒドロキシアルキルで置換されていてもよい)の何れかを示し、

R_5 は、水素原子またはアルキル基を示し、

R_6 は、 Ar_1 または Het_1 基を示し、

R_7 は、場合により $-CSO$ -フェニル基で置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクレニル基を示し、

R_8 は、水素原子またはアルキル基を示し、

R_9 は、 $-CO-NR_{26}R_{27}$ 、 $-COOH$ 、 $-COOalk$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NH-CO-NH-alk$ 、 $-CH_2-NHR_{28}$ または $-NHCOOalk$ 基を示し、

R_{10} は、 Ar_1 または Het_1 基を示し、

R_{11} は、 $-SO_2-alk$ 、 $-SO_2-Ar_1$ または $-SO_2-Het_1$ 基を示し、

R_{12} は、水素原子、または Ar_1 もしくは Het_1 基を示し、

R_{13} は、水素原子またはアルキル基を示し、

R_{14} は、 Ar_1 、 Het_1 、 $-alk-Ar_1$ または $-alk-Het_1$ 基を示し、

R_{15} は、アルキル、シクロアルキルまたは $-alk-NR_{29}R_{30}$ 基を示し、

R_{16} および R_{17} は、同一でも異なってもよく、水素原子またはアルキル基を示すか、または、 R_{16} および R_{17} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される1個またはそれ以上の他のヘテロ原子を含み、そして場合により1個またはそれ以上のアルキル基で置換された、3~10個の環員を有する飽和または不飽和の単環式または二環式ヘテロ環を形成し、

R_{18} は、水素原子またはアルキル基を示し、

R_{19} は、水素原子、またはアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルカルボニル、 $-SO_2alk$ 、 $-CO-NHalk$ もしくは $-COOalk$ 基を示すか、

または、 R_{18} および R_{19} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合によ

り酸素、硫黄および窒素から選択される１個またはそれ以上のヘテロ原子を含み、そして場合により１個またはそれ以上のアルキル基で置換された、３～１０個の環員を有する飽和または不飽和の単環式または二環式ヘテロ環を形成し、

- $\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ は、場合により酸素、窒素および硫黄から選択される別のヘテロ原子を含む、３～８個の環員を有する飽和または不飽和の単環式ヘテロ環を示し、

R_{22} および R_{23} は、同一でも異なってもよく、水素原子またはアルキル基を示すか、または、 R_{22} および R_{23} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含み、そして場合により１個またはそれ以上のアルキル基で置換された、３～１０個の環員を有する飽和の単環式または二環式ヘテロ環を形成し、

R_{24} および R_{25} は、同一でも異なってもよく、水素原子、またはアルキル、- COOalk 、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、- alk-O-alk もしくはヒドロキシアルキル基を示すか、または、 R_{24} および R_{25} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含み、そして場合により１個またはそれ以上のアルキル、- COalk 、- COOalk 、- CO-NHalk 、- CS-NHalk 、オキソ、ヒドロキシアルキル、- alk-O-alk または - CO-NH_2 基で置換された、３～１０個の環員を有する飽和または不飽和の単環式または二環式ヘテロ環を形成し、

R_{26} および R_{27} は、同一でも異なってもよく、水素原子、またはアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、- alk-COOalk 、- alk-Ar_1 、- alk-Het_1 、 Het_1 もしくは - alk-N(alk)_2 基を示し、また R_{26} および R_{27} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される１個またはそれ以上のヘテロ原子を含み、そして場合により１個またはそれ以上のアルキル、アルコキシまたはハロゲン基で置換された、３～１０個の環員を有する飽和または不飽和の単環式または二環式ヘテロ環を形成することができ、

R_{28} は、- $\text{CH}_2\text{-alk}$ 、ベンジル、- SO_2alk 、- CONHalk 、- COalk 、シクロアルキルアルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルまたは - $\text{CO-(CH}_2)_n\text{OH}$ 基を示し、

n は、１、２または３に等しく、

R_{29} および R_{30} は、同一でも異なってもよく、水素原子またはアルキル基を示すか、または、 R_{29} および R_{30} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含み、そして場合により１個またはそれ以上のアルキル基で置換された、３～１０個の環員を有する飽和の単環式または二環式ヘテロ環を形成し、

R_{31} および R_{32} は、同一でも異なってもよく、水素原子、またはアルキル、 Ar_1 もしくは - alk-Ar_1 基を示すか、または、 R_{31} および R_{32} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニルおよびピペリジニルから選択されるヘテロ環を形成し、

Ar_1 は、場合によりハロゲン、アルキル、アルコキシ、- CO-alk 、シアノ、- COOH 、- COOalk 、- $\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$ 、- $\text{CO-NH-NR}_{24}\text{R}_{25}$ 、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、ヒドロキシアルキル、- $\text{alk-NR}_{24}\text{R}_{25}$ 、- $\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ 、アルキルチオアルキル、ホルミル、ヒドロキシル、 CF_3 、 OCF_3 、 Het_1 、 O-alk-NH -シクロアルキルまたは SO_2NH_2 から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されたフェニルまたはナフチル基を示し、

Het_1 は、酸素、硫黄および窒素から選択される１個またはそれ以上のヘテロ原子を含み、そして場合により１個またはそれ以上のハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、- $\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$ 、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、オキソまたは SO_2NH_2 で置換された、３～１０個の環員を有する飽和または不飽和の単環式または二

環式ヘテロ環を示し、

または B :

R は、 CHR_{33} 基を示し、

R_{33} は、 $-\text{NHCO}R_{34}$ または $-\text{N}(R_{35})-\text{Y}-R_{36}$ 基を示し、

Y は、 CO または SO_2 であり、

R_3 および R_4 は、同一でも異なってもよく、フェニル、ナフチルおよびインデニルから選択される芳香族基（これらの芳香族基は、非置換であるか、または 1 個もしくはそれ以上のハロゲン、アルキル、アルコキシ、ホルミル、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-\text{CO}-\text{alk}$ 、シアノ、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOalk}$ 、 $-\text{CONR}_{37}R_{38}$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{39}R_{40}$ 、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、ヒドロキシアルキルまたは $-\text{alk}-\text{NR}_{37}R_{38}$ で置換されている）；またはベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、クロマニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジヒドロ - ベンゾチエニル、ピリミジニル、フリル、イミダゾリル、イソクロマニル、イソキノリル、ピロリル、ピリジル、キノリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル、チアゾリルおよびチエニル環から選択されるヘテロ芳香族基（これらのヘテロ芳香族基は、非置換であるか、またはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOalk}$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{39}R_{40}$ 、 $-\text{CONR}_{37}R_{38}$ 、 $-\text{alk}-\text{NR}_{39}R_{40}$ 、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキルまたはヒドロキシアルキルで置換されていてもよい）の何れかを示し、

R_{34} は、 $-\text{alk}-\text{SO}_2-R_{41}$ 基、 $-\text{alk}-\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-R_{41}$ 基、 $-\text{SO}_2-R_{41}$ で置換された Het_2 基、または $-\text{SO}_2-R_{41}$ もしくは $-\text{alk}-\text{SO}_2-R_{41}$ で置換されたフェニル基を示し、

R_{35} は、水素原子またはアルキル基を示し、

R_{36} は、フェニルアルキル、 Het_2 または Ar_2 基を示し、

R_{37} および R_{38} は、同一でも異なってもよく、水素原子またはアルキル基を示すか、または、 R_{37} および R_{38} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含み、そして場合により 1 個またはそれ以上のアルキル基で置換された、3 ~ 10 個の環員を有する飽和の単環式または二環式ヘテロ環を形成し、

R_{39} および R_{40} は、同一でも異なってもよく、水素原子、またはアルキル、 $-\text{COOalk}$ 、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、 $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$ もしくはヒドロキシアルキル基を示すか、または、 R_{39} および R_{40} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含み、そして場合により 1 個またはそれ以上のアルキル、 $-\text{COalk}$ 、 $-\text{COOalk}$ 、 $-\text{CO}-\text{NHalk}$ 、 $-\text{CS}-\text{NHalk}$ 、オキソ、ヒドロキシアルキル、 $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$ または $-\text{CO}-\text{NH}_2$ で置換された、3 ~ 10 個の環員を有する飽和または不飽和の単環式または二環式ヘテロ環を形成し、

R_{41} は、アルキル、 Ar_2 または Het_2 基を示し、

Ar_2 は、フェニル、ナフチルまたはインデニル基（これらの基は、場合により 1 個またはそれ以上のハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、 $-\text{CO}-\text{alk}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOalk}$ 、 $-\text{CONR}_{42}R_{43}$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{44}R_{45}$ 、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、 $-\text{alk}-\text{NR}_{44}R_{45}$ 、 $-\text{NR}_{44}R_{45}$ 、アルキルチオアルキル、ホルミル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、 Het_2 、 $-\text{O}-\text{alk}-\text{NH}$ - シクロアルキル、 OCF_3 、 CF_3 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{alk}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{COOalk}$ または Het_2 で置換されているか、または、2 個の隣接炭素原子においてジオキシメチレンで置換されている）を示し、

H e t₂は、酸素、硫黄および窒素から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含み、そして場合により1個またはそれ以上のアルキル、アルコキシ、ビニル、ハロゲン、アルコキシカルボニル、オキソ、ヒドロキシル、O C F₃またはC F₃で置換された、3 ~ 10個の環員を有する飽和または不飽和の単環式または二環式ヘテロ環を示し、これらの窒素含有ヘテロ環は、場合によりそれらのN - 酸化形態にあり、

R₄₂およびR₄₃は、同一でも異なってもよく、水素原子またはアルキル基を示すか、または、R₄₂およびR₄₃は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含み、そして場合により1個またはそれ以上のアルキル基で置換された、3 ~ 10個の環員を有する飽和の単環式または二環式ヘテロ環を形成し、

R₄₄およびR₄₅は、同一でも異なってもよく、水素原子、またはアルキル、- C O O a l k、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、- a l k - O - a l kもしくはヒドロキシアアルキル基を示すか、または、R₄₄およびR₄₅は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含み、そして場合により1個またはそれ以上のアルキル、- C O a l k、- C O O a l k、- C O - N H a l k、- C S - N H a l k、オキソ、ヒドロキシアアルキル、- a l k - O - a l kまたは- C O - N H₂基で置換された、3 ~ 10個の環員を有する飽和または不飽和の単環式または二環式ヘテロ環を形成し、

またはC :

Rは、C H R₄₆基を示し、

R₄₆は、- N (R₄₇) R₄₈、- N (R₄₇) - C O - R₄₈または- N (R₄₇) - S O₂ R₄₉基を示し、

R₃およびR₄は、同一でも異なってもよく、フェニル、ナフチルまたはインデニルから選択される芳香族基（これらの芳香族基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のハロゲン、アルキル、アルコキシ、ホルミル、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、- C O - a l k、シアノ、- C O O H、- C O O a l k、- C O N R₅₀ R₅₁、- C O - N H - N R₅₂ R₅₃、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、ヒドロキシアアルキルまたは- a l k - N R₇ R₈基で置換されている）；またはベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、クロマニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジヒドロベンゾチエニル、フリル、イミダゾリル、イソクロマニル、イソキノリル、ピロリル、ピリジル、ピリミジル、キノリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル、チアゾリルおよびチエニル環から選択されるヘテロ芳香族基（これらのヘテロ芳香族基は、非置換であるか、またはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、- C O O H、- C O O a l k、- C O - N H - N R₅₂ R₅₃、- C O N R₅₀ R₅₁、- a l k - N R₅₂ R₅₃、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキルまたはヒドロキシアアルキル基で置換されていてもよい）の何れかを示し、

R₄₇は、- C (R₅₄) (R₅₅) - H e t₃、H e t₃、- C (R₅₄) (R₅₅) - A r₃、A r₃、シクロアルキルまたはノルボルニル基を示し、

R₄₈は、水素原子、または場合により1個またはそれ以上のハロゲンで置換された、ヒドロキシアアルキル基、- a l k - C O O a l k基、- a l k - C O N R₅₀ R₅₁基、- a l k - N R₅₀ R₅₁基、アルコキシ基、A r₃基、H e t₃基、- C H₂ A r₃基、- C H₂ H e t₃基もしくはアルキル基を示し、

R₄₉は、場合により1個またはそれ以上のハロゲンで置換された、ヒドロキシアアルキル基、- a l k - C O O a l k基、- a l k - C O N R₅₀ R₅₁基、- a l k - N R₅₀ R₅₁基、アルコキシ基、A r₃基、H e t₃基、- C H₂ A r₃基、- C H₂ H e t₃基またはアルキル基を示し、

R_{50} および R_{51} は、同一でも異なってもよく、水素原子もしくはアルキル基を示すか、または、 R_{50} および R_{51} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含み、そして場合により1個またはそれ以上のアルキルで置換された、3～10個の環員を有する飽和の単環式または二環式ヘテロ環を形成し、

R_{52} および R_{53} は、同一でも異なってもよく、水素原子、またはアルキル、 $-COOalk$ 、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、 $-alk-O-alk$ もしくはヒドロキシアルキル基を示すか、または、 R_{52} および R_{53} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含み、そして場合により1個またはそれ以上のアルキル、 $-COalk$ 、 $-COOalk$ 、 $-CO-NHalk$ 、 $-CS-NHalk$ 、オキソ、ヒドロキシアルキル、 $-alk-O-alk$ または $-CO-NH_2$ で置換された、3～10個の環員を有する飽和または不飽和の単環式または二環式ヘテロ環を形成し、

R_{54} は、水素原子、または場合により1個もしくはそれ以上のハロゲンで置換された、ヒドロキシアルキル基、 $-alk-COOalk$ 基、 $-alk-CONR_{50}R_{51}$ 基、 $-alk-NR_{50}R_{51}$ 基、アルコキシアルキル基、 Ar_3 基、 Het_3 基、 $-CH_2Ar_3$ 基、 $-CH_2Het_3$ 基もしくはアルキル基を示し、

R_{55} は、水素原子、または場合により1個もしくはそれ以上のハロゲンで置換された、ヒドロキシアルキル基、 $-alk-COOalk$ 基、 $-alk-CONR_{50}R_{51}$ 基、 $-alk-NR_{50}R_{51}$ 基、アルコキシアルキル基もしくはアルキル基を示すか、

または、 R_{54} および R_{55} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含み、そして場合により1個またはそれ以上のアルキルで置換された、3～10個の環員を有する飽和の単環式または二環式環を形成し、

Ar_3 は、フェニル、ナフチルまたはインデニル基（これら種々の基は、場合により1個またはそれ以上のハロゲン、アルキル、アルコキシ、 $-CO-alk$ 、シアノ、 $-COOH$ 、 $-COOalk$ 、 $-CONR_{56}R_{57}$ 、 $-CO-NH-NR_{58}R_{59}$ 、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、 $-alk-NR_{58}R_{59}$ 、 $-NR_{58}R_{59}$ 、アルキルチオアルキル、ホルミル、 CF_3 、 OCF_3 、 Het_3 、 $-O-alk-NH$ 、シクロアルキル、 SO_2NH_2 、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、 $-NHCOalk$ または $-NHCOOalk$ で置換されているか、または、2個の隣接炭素原子においてジオキシメチレンで置換されている）を示し、

Het_3 は、酸素、硫黄および窒素から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含み、そして場合により1個またはそれ以上のアルキル、アルコキシ、ハロゲン、アルコキシカルボニル、オキソまたはヒドロキシルで置換された、3～10個の環員を有する飽和または不飽和の単環式または二環式ヘテロ環を示し、これらの窒素含有ヘテロ環は、場合によりそれらのN-酸化形態にあり、

R_{56} および R_{57} は、同一でも異なってもよく、水素原子またはアルキル基を示すか、または、 R_{56} および R_{57} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含み、そして場合により1個またはそれ以上のアルキル基で置換された、3～10個の環員を有する飽和の単環式または二環式ヘテロ環を形成し、

R_{58} および R_{59} は、同一でも異なってもよく、水素原子またはアルキル基を示すか、または、 R_{58} および R_{59} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含み、そして場合により1個またはそれ以上のアルキルで置換された、3～10個の環員を有する飽和の単環式または二環式ヘテロ環を形成し、

alk は、アルキルまたはアルキレン基を示し、

上記アルキルおよびアルキレン基および部分ならびに上記アルコキシ基および部分は、直鎖または分枝鎖を有し、そして1～6個の炭素原子を含み、上記シクロアルキル基は、

3 ～ 10 個の炭素原子を含み、そして上記ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクレニル基は、3 ～ 10 個の炭素原子を含む。

【請求項 2】

請求項 1 で定義した式 (I) の化合物が下記の化合物：

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (ピリド - 3 - イル) メチルスルホンアミド、

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、

それらの製薬上許容される塩

から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 3】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物が下記の化合物：

プロモクリプチン、カベルゴリン、アドロゴリド、BAM - 1110、デュオドパ、レボドパ、ドパドース、CHF 1512、PNU - 95666、ロピニロール、プラミペキソール、ロチゴチン、スフェラミン、TV 1203、ウリジン、ラサギリン、セレギリン、SL 340026、トルカポンまたはエンタカポン

から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 4】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がレボドパであり、そして CB 1 拮抗剤が N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (ピリド - 3 - イル) メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 5】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がロピニロールであり、そして CB 1 拮抗剤が N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (ピリド - 3 - イル) メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 6】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がプロモクリプチンであり、そして CB 1 拮抗剤が N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (ピリド - 3 - イル) メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 7】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がプラミペキソールであり、そして CB 1 拮抗剤が N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (ピリド - 3 - イル) メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 8】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がラサギリンであり、そして CB 1 拮抗剤が N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (ピリド - 3 - イル) メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 9】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がエンタカポンであり、そして CB 1 拮抗剤が N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (ピリド - 3 - イル) メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 10】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がレボドパであり、そして CB 1 拮抗剤が N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N -

(3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 1 1】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がロピニロールであり、そして C B 1 拮抗剤が N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 1 2】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がプロモクリプチンであり、そして C B 1 拮抗剤が N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 1 3】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がプラミベキソールであり、そして C B 1 拮抗剤が N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 1 4】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がラサギリンであり、そして C B 1 拮抗剤が N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 1 5】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がエンタカポンであり、そして C B 1 拮抗剤が N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 1 6】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 1 5 の何れか 1 項に記載の組み合わせ。

【請求項 1 7】

パーキンソン病の処置における医薬として使用するための、請求項 1 ~ 1 5 の何れか 1 項に記載の組み合わせ。

【請求項 1 8】

同時使用、分離使用または経時的に延長した使用のための、請求項 1 ~ 1 7 の何れか 1 項に記載の組み合わせ。

【請求項 1 9】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する 1 種またはそれ以上の生成物、および請求項 1 で定義した式 (I) で表される 1 種またはそれ以上の C B 1 拮抗剤を、適合性があり、かつ製薬上許容されるビヒクルと共に含む医薬組成物。

【請求項 2 0】

請求項 1 で定義した式 (I) の化合物が下記の化合物：

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (ピリド - 3 - イル) メチルスルホンアミド、

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、

それらの製薬上許容される塩

から選択されることを特徴とする、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物が下記の化合物：

プロモクリプチン、カベルゴリン、タリベキソール、アドロゴリド、B A M - 1 1 1 0

、デュオドパ、レボドパ、ドパドース、CHF 1301、CHF 1512、PNU-95666、ロピニロール、プラミベキソール、ロチゴチン、スフェラミン、TV1203、ウリジン、ラサギリン、セレギリン、SL340026、トルカポンまたはエンタカポンから選択されることを特徴とする、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項22】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がレボドパであり、そしてCB1拮抗剤がN-〔1-〔ビス(4-クロロフェニル)メチル〕アゼチジン-3-イル〕-N-(ピリド-3-イル)メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項23】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がロピニロールであり、そしてCB1拮抗剤がN-〔1-〔ビス(4-クロロフェニル)メチル〕アゼチジン-3-イル〕-N-(ピリド-3-イル)メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項24】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がプロモクリプチンであり、そしてCB1拮抗剤がN-〔1-〔ビス(4-クロロフェニル)メチル〕アゼチジン-3-イル〕-N-(ピリド-3-イル)メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項25】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がプラミベキソールであり、そしてCB1拮抗剤がN-〔1-〔ビス(4-クロロフェニル)メチル〕アゼチジン-3-イル〕-N-(ピリド-3-イル)メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項26】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がラサギリンであり、そしてCB1拮抗剤がN-〔1-〔ビス(4-クロロフェニル)メチル〕アゼチジン-3-イル〕-N-(ピリド-3-イル)メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項27】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がエンタカポンであり、そしてCB1拮抗剤がN-〔1-〔ビス(4-クロロフェニル)メチル〕アゼチジン-3-イル〕-N-(ピリド-3-イル)メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項28】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がレボドパであり、そしてCB1拮抗剤がN-〔1-〔ビス(4-クロロフェニル)メチル〕アゼチジン-3-イル〕-N-(3,5-ジフルオロフェニル)メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項29】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がロピニロールであり、そしてCB1拮抗剤がN-〔1-〔ビス(4-クロロフェニル)メチル〕アゼチジン-3-イル〕-N-(3,5-ジフルオロフェニル)メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項30】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がプロモクリプチンであり、そしてCB1拮抗剤がN-〔1-〔ビス(4-クロロフェニル)メチル〕アゼチジン-3-イル〕-N-(3,5-ジフルオロフェニル)メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項31】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がプラミペキソールであり、そして C B 1 拮抗剤が N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がラサギリンであり、そして C B 1 拮抗剤が N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物がエンタカポンであり、そして C B 1 拮抗剤が N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミドであることを特徴とする、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

同時使用、分離使用または経時的に延長した使用のための、請求項 19 ~ 33 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

請求項 1 で定義した式 (I) の C B 1 拮抗剤 0.1 ~ 500 mg を含む、請求項 19 ~ 34 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

パーキンソン病の処置において、請求項 1 で定義した式 (I) の C B 1 拮抗剤アゼチジン誘導体と組み合わせて使用する必要がある医薬の製造における、脳内のドパミン作用性神経伝達を活性化する生成物の使用。

【請求項 37】

ラブラフィルおよびラブラゾルを含有する N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミドの経口経路用の医薬組成物。

【請求項 38】

ラブラフィル / ラブラゾルの割合が 40 / 60 である請求項 37 に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミドの経口経路用の医薬組成物の製造のための疎水性溶剤としてのラブラフィルおよびラブラゾルの使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0252

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0252】

経口経路による研究を、疎水性処方溶剤ラブラフィル / ラブラゾル (L a b r a f i l / L a b r a s o l) (40 / 60 %、w / w) 中で行う。これらの生成物を、ドパミン作用性アゴニストの前 1 時間に (容量 1 mg / kg で) 投与する。移動活性の記録をドパミン作用性アゴニストの腹腔内投与後 5 分から始め、1 時間続ける。D1 ドパミン作用性アゴニストは 0.3 mg / kg C1 - A P B である。D2 ドパミン作用性アゴニストは 0.1 mg / kg キンピロールである。