

【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

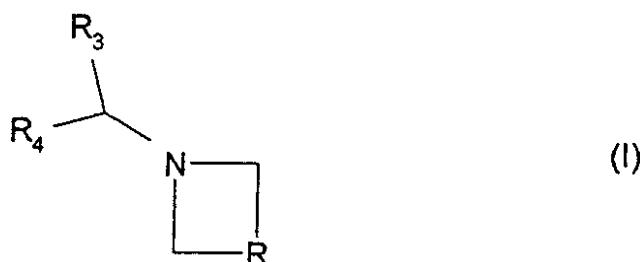
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

脳内のドバ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-NR₁₃R₁₄、-CH₂-CO-NR₁₃R₁₄、-CH₂-CO-R₆、-CO-R₆、-CO-シクロアルキル、-SO-R₆、-SO₂-R₆、-C(OH)(R₁₂)(R₆)、-C(OH)(R₆)(アルキル)、-C(=NOal₁k)R₆、-C(=NO-CH₂-CH=CH₂)R₆、-CH₂-CH(R₆)NR₃₁R₃₂、-CH₂-C(=NOal₁k)R₆、-CH(R₆)NR₃₁R₃₂、-CH(R₆)NHSO₂al₁k、-CH(R₆)NHCONH₁al₁kまたは-CH(R₆)NHC₁Oal₁k基を示すか、

またはR₁は、アルキル、NH-R₁₅、シアノ、-S-al₁k-NR₁₆R₁₇、-CH₂-NR₁₈R₁₉または-NR₂₀R₂₁基を示し、そしてR₂は、-C(R₈)(R₁₁)(R₁₂)基を示すかの何れかであり、

R₃およびR₄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-al₁k、シアノ、-COOH、-COOal₁k、-CONR₂₂R₂₃、-CO-NH-NR₂₄R₂₅、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-al₁k-NR₂₄R₂₅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、-COOal₁k、-CO-NH-NR₂₄R₂₅、-CONR₂₂R₂₃、-al₁k-NR₂₄R₂₅、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、

R₅は、水素原子またはアルキル基を示し、

R₆は、Ar₁またはHet₁基を示し、

R₇は、場合により-C₁SO-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、

R₈は、水素原子またはアルキル基を示し、

R₉は、-CO-NR₂₆R₂₇、-COOH、-COOal₁k、-CH₂OH、-NH-CO-NH-al₁k、-CH₂-NHR₂₈または-NHC₁Oal₁k基を示し、

R₁₀は、Ar₁またはHet₁基を示し、

R₁₁は、-SO₂-al₁k、-SO₂-Ar₁または-SO₂-Het₁基を示し、

R₁₂は、水素原子、またはAr₁もしくはHet₁基を示し、

R₁₃は、水素原子またはアルキル基を示し、

R₁₄は、Ar₁、Het₁、-al₁k-Ar₁または-al₁k-Het₁基を示し、

R₁₅は、アルキル、シクロアルキルまたは-al₁k-NR₂₉R₃₀基を示し、

R₁₆およびR₁₇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、R₁₆およびR₁₇は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、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单環式または二環式ヘテロ環を形成し、

R₁₈は、水素原子またはアルキル基を示し、

R₁₉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、-SO₂al₁k、-CO-NH₁al₁kもしくは-COOal₁k基を示すか、

または、R₁₈およびR₁₉は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、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、

-N R₂₀ R₂₁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、

R₂₂およびR₂₃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、R₂₂およびR₂₃は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、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、

R₂₄およびR₂₅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、R₂₄およびR₂₅は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、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-NH₂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、

R₂₆およびR₂₇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-Ar₁、-alk-Het₁、Het₁もしくは-alk-N(alk)₂基を示し、またR₂₆およびR₂₇は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、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、

R₂₈は、-CH₂-alk、ベンジル、-SO₂alk、-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-CO-(CH₂)_nOH基を示し、

nは、1、2または3に等しく、

R₂₉およびR₃₀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、R₂₉およびR₃₀は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、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、

R₃₁およびR₃₂は、同一でも異なってもよく、水素原子、またはアルキル、Ar₁もしくは-alk-Ar₁基を示すか、または、R₃₁およびR₃₂は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、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、

Ar₁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、-CONR₂₂R₂₃、-CO-NH-NR₂₄R₂₅、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、-alk-NR₂₄R₂₅、-NR₂₄R₂₅、アルキルチオアルキル、ホルミル、ヒドロキシル、CF₃、OCF₃、Het₁、O-alk-NH-シクロアルキルまたはSO₂NH₂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、

Het₁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、-CONR₂₂R₂₃、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、オキソまたはSO₂NH₂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、 CH_3 基を示し、

R_{33} は、 $-\text{NHCO}_2\text{R}_{34}$ または $-\text{N}(\text{R}_{35})-\text{Y}-\text{R}_{36}$ 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、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOalk}$ 、 $-\text{CONR}_{37}\text{R}_{38}$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{39}\text{R}_{40}$ 、 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 $-\text{alk}-\text{NR}_{37}\text{R}_{38}$ 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、 ベンゾオキサゾリル、 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、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOalk}$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{39}\text{R}_{40}$ 、 $-\text{CONR}_{37}\text{R}_{38}$ 、 $-\text{alk}-\text{NR}_{39}\text{R}_{40}$ 、 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、 $-\text{alk}-\text{SO}_2-\text{R}_{41}$ 基、 $-\text{alk}-\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_{41}$ 基、 $-\text{SO}_2-\text{R}_{41}$ で置換された Hett_2 基、 または $-\text{SO}_2-\text{R}_{41}$ もしくは $-\text{alk}-\text{SO}_2-\text{R}_{41}$ 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、 Hett_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になって、 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になって、 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 Hett_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、 $-\text{CO}-\text{alk}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOalk}$ 、 $-\text{CONR}_{42}\text{R}_{43}$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{44}\text{R}_{45}$ 、 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、 $-\text{alk}-\text{NR}_{44}\text{R}_{45}$ 、 $-\text{NR}_{44}\text{R}_{45}$ 、 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、 Hett_2 、 $-\text{O}-\text{alk}-\text{NH}-\text{シクロアルキル}$ 、 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 Hett_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 t_2 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 F_3 または C F_3 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_{42} および R_{43} 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_{42} および R_{43} は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、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_{44} および R_{45} 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ルキル基を示すか、または、 R_{44} および R_{45} は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、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、ヒドロキシアルキル、- a l k - O - a l k または- C O - N H_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、

またはC:

R は、 C H R_{46} 基を示し、

R_{46} は、- $\text{N}(\text{R}_{47})\text{R}_{48}$ 、- $\text{N}(\text{R}_{47})-\text{C O - R}_{48}$ または- $\text{N}(\text{R}_{47})-\text{S O}_2\text{R}_{49}$ 基を示し、

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 、- $\text{C O N R}_{50}\text{R}_{51}$ 、- $\text{C O - N H - N R}_{52}\text{R}_{53}$ 、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- $\text{a l k - N R}_7\text{R}_8$ 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 、- $\text{C O - N H - N R}_{52}\text{R}_{53}$ 、- $\text{C O N R}_{50}\text{R}_{51}$ 、- $\text{a l k - N R}_{52}\text{R}_{53}$ 、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基で置換されていてもよい）の何れかを示し、

R_{47} は、- $\text{C}(\text{R}_{54})(\text{R}_{55})-\text{H e t}_3$ 、 H e t_3 、- $\text{C}(\text{R}_{54})(\text{R}_{55})-\text{A r}_3$ 、 A r_3 、シクロアルキルまたはノルボルニル基を示し、

R_{48} 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、ヒドロキシアルキル基、- $\text{a l k - C O O a l k}$ 基、- $\text{a l k - C O N R}_{50}\text{R}_{51}$ 基、- $\text{a l k - N R}_{50}\text{R}_{51}$ 基、アルコキシ基、 A r_3 基、 H e t_3 基、- $\text{C H}_2\text{A r}_3$ 基、- $\text{C H}_2\text{H e t}_3$ 基もしくはアルキル基を示し、

R_{49} 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、ヒドロキシアルキル基、- $\text{a l k - C O O a l k}$ 基、- $\text{a l k - C O N R}_{50}\text{R}_{51}$ 基、- $\text{a l k - N R}_{50}\text{R}_{51}$ 基、アルコキシ基、 A r_3 基、 H e t_3 基、- $\text{C H}_2\text{A r}_3$ 基、- $\text{C H}_2\text{H e t}_3$ 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になって、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になって、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-NH₂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-CO NR₅₀R₅₁基、-alk-NR₅₀R₅₁基、アルコキシアルキル基、Ar₃基、Het₃基、-CH₂Ar₃基、-CH₂Het₃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-CO NR₅₀R₅₁基、-alk-NR₅₀R₅₁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になって、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、

Ar₃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、-CONR₅₆R₅₇、-CO-NH-NR₅₈R₅₉、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-NR₅₈R₅₉、-NR₅₈R₅₉、アルキルチオアルキル、ホルミル、CF₃、OCF₃、Het₃、-O-alk-NH-シクロアルキル、SO₂NH₂、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、

Het₃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になって、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になって、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】

脳内のドバ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、デュオドバ、レボドバ、ドバドース、CHF1512、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、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1に記載の組み合わせ。

【請求項4】

脳内のドバミン作用性神経伝達を活性化する生成物がレボドバであり、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1に記載の組み合わせ。

【請求項5】

脳内のドバ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1に記載の組み合わせ。

【請求項6】

脳内のドバ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1に記載の組み合わせ。

【請求項7】

脳内のドバ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1に記載の組み合わせ。

【請求項8】

脳内のドバ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1に記載の組み合わせ。

【請求項9】

脳内のドバ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1に記載の組み合わせ。

【請求項10】

脳内のドバミン作用性神経伝達を活性化する生成物がレボドバであり、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1に記載の組み合わせ。

【請求項11】

脳内のドバミン作用性神経伝達を活性化する生成物がロビニロールであり、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1に記載の組み合わせ。

【請求項12】

脳内のドバ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1に記載の組み合わせ。

【請求項13】

脳内のドバミン作用性神経伝達を活性化する生成物がラミペキソールであり、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-(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14】

脳内のドバ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-(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15】

脳内のドバ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-(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16】

医薬として使用するための、請求項1～15の何れか1項に記載の組み合わせ。

【請求項17】

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1～15の何れか1項に記載の組み合わせ。

【請求項18】

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1～17の何れか1項に記載の組み合わせ。

【請求項19】

脳内のドバ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CB1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20】

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19に記載の医薬組成物。

【請求項21】

脳内のドバ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、タリペキソール、アドロゴリド、BAM-1110

、デュオドパ、レボドパ、ドパドース、CHF1301、CHF1512、PNU-95666、ロビニロール、プラミペキソール、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】

脳内のドバ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】

脳内のドバミン作用性神経伝達を活性化する生成物がロビニロールであり、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】

脳内のドバ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】

脳内のドバ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】

脳内のドバ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】

脳内のドバ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】

脳内のドバ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】

脳内のドバミン作用性神経伝達を活性化する生成物がロビニロールであり、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】

脳内のドバ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 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 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 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 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 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

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 9 ~ 3 3 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

請求項 1 で定義した式 (I) の C B 1 拮抗剤 0 . 1 ~ 5 0 0 m g を含む、請求項 1 9 ~ 3 4 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

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 3 7】

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 3 8】

ラブラフィル / ラブラゾルの割合が 4 0 / 6 0 である請求項 3 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

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】0 2 5 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 5 2】

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) (4 0 / 6 0 %, 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 m g / k g 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。D 1 ドパミン作用性アゴニストは 0 . 3 m g / k g C 1 - A P B である。D 2 ドパミン作用性アゴニストは 0 . 1 m g / k g キンピロールである。