

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-501411

(P2025-501411A)

(43)公表日 令和7年1月17日(2025.1.17)

| (51)国際特許分類 | F I | テーマコード(参考) |
|--------------------------|----------------|-----------------|
| C 0 7 D 207/14 (2006.01) | C 0 7 D 207/14 | C S P 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 P 25/24 (2006.01) | A 6 1 P 25/24 | |
| A 6 1 P 25/22 (2006.01) | A 6 1 P 25/22 | |
| A 6 1 P 25/18 (2006.01) | A 6 1 P 25/18 | |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01) | A 6 1 P 25/00 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全48頁) 最終頁に続く

| | |
|--------------------------------------|---|
| (21)出願番号 特願2024-561731(P2024-561731) | (71)出願人 524250880 |
| (86)(22)出願日 令和5年1月3日(2023.1.3) | エンゲレイル・セラピューティクス・インコーポレイテッド |
| (85)翻訳文提出日 令和6年8月30日(2024.8.30) | Engrail Therapeutics, Inc. |
| (86)国際出願番号 PCT/US2023/010055 | アメリカ合衆国92130カリフォルニア州サンディエゴ、ハイ・ブラフ・ドライブ12750、スイート190 |
| (87)国際公開番号 WO2023/130119 | (74)代理人 100145403 |
| (87)国際公開日 令和5年7月6日(2023.7.6) | 弁理士 山尾 憲人 |
| (31)優先権主張番号 63/296,137 | (74)代理人 100156144 |
| (32)優先日 令和4年1月3日(2022.1.3) | 弁理士 落合 康 |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US) | (72)発明者 |
| (31)優先権主張番号 63/314,466 | バドダリア, クリシュナ |
| (32)優先日 令和4年2月27日(2022.2.27) | アメリカ合衆国92130カリフォルニア州サンディエゴ、ハイ・ブラフ・ドライブ12750、スイート190 |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US) | (72)発明者 |
| (31)優先権主張番号 63/345,002 | バドダリア, クリシュナ |
| | 最終頁に続く |

(54)【発明の名称】 重水素化有機化合物およびその使用

(57)【要約】

本明細書に記載の式Iの化合物、それらを調製する方法、医薬としてのそれらの使用、それらを含む医薬組成物およびそれらの調製に使用される中間体が提供される。式Iの化合物は、例えば、ドーパミンの神経伝達の調節、およびそのメリットを受け得る障害、例えば統合失調症およびうつ病の処置に有用である。

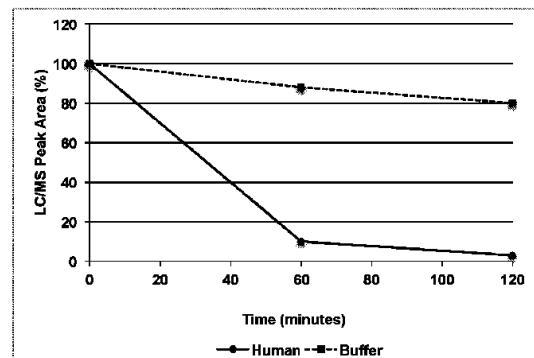


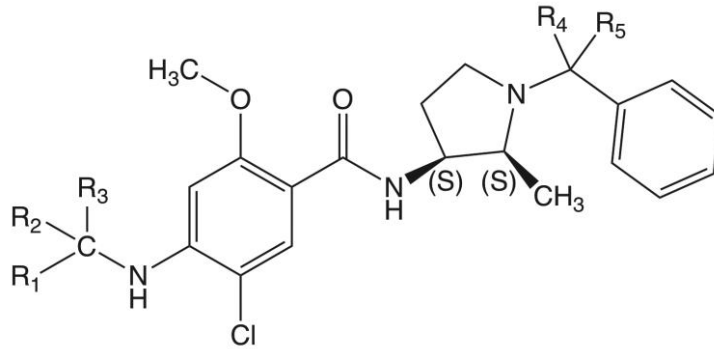
Figure 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

遊離形態または塩形態の式 I :

【化 1】



式 I

10

[式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、HおよびDから独立して選択され;

R_1 、 R_2 および R_3 の少なくとも1つはDである]

の化合物。

20

【請求項 2】

遊離形態である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_1 、 R_2 および R_3 が、Dである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

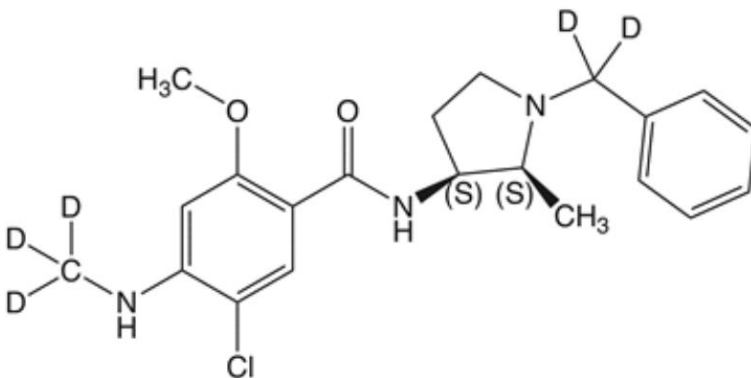
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 がそれぞれDである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

前記化合物が、遊離形態または塩形態の

【化 2】

30



40

である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

前記遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物が、重水素として指定される 1 つ以上の位置に 90% を超える重水素の取り込みを有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、および薬学的に許容できる担体、を含む医薬組成物。

【請求項 8】

50

処置を必要とする患者において脳障害を処置する方法であって、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、または請求項7に記載の医薬組成物を、該患者に投与することを含む、方法。

【請求項9】

前記障害が、情動障害または不安障害である、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

前記障害が、うつ病、不安障害、精神病、統合失調症、統合失調性感情障害、外傷後ストレス障害(PTSD)、注意力欠如/多動性障害(ADHD)、トゥレット症候群、拒食症、神経性過食症、過食性障害、身体醜形障害、強迫性障害、依存症、双極性障害または片頭痛である、請求項8に記載の方法。

10

【請求項11】

前記不安障害が、パニック障害、社会不安障害、恐怖症または全般性不安障害である、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記障害が、快感消失症、快感消失症と関連しているうつ病、希死念慮、不安うつ病、炎症性うつ病、治療抵抗性うつ病、気分変調症、双極性うつ病、精神病性うつ病または精神病後うつ病である、請求項8に記載の方法。

【請求項13】

前記障害が、快感消失症と関連するうつ病である、請求項8に記載の方法。

【請求項14】

前記障害が、快感消失症である、請求項8に記載の方法。

20

【請求項15】

前記障害が、メランコリー型うつ病である、請求項8に記載の方法。

【請求項16】

前記障害が、大うつ病性障害である、請求項8に記載の方法。

【請求項17】

前記障害が、物質使用障害である、請求項8に記載の方法。

【請求項18】

脳障害の処置に使用するための、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、または請求項7に記載の医薬組成物。

30

【請求項19】

脳障害を処置するための医薬の製造における、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項20】

前記脳障害が、請求項9～17のいずれかに記載のものである、請求項18または19に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2022年1月3日出願の米国仮特許出願63/296,137、2022年2月27日出願の米国仮特許出願63/314,466、2022年5月23日出願の米国仮特許出願63/345,002、2022年8月2日出願の米国仮特許出願63/394,565および2022年11月25日出願の米国仮特許出願63/384,988の優先権を主張し、これら各々の全内容は引用により本明細書に包含される。

40

【0002】

以下に記載の式Iの化合物、それらを調製する方法、医薬としてのそれらの使用、それらを含む医薬組成物およびそれらの調製に使用される中間体が提供される。式Iの化合物は、例えば、ドーパミンの神経伝達の調節、およびそのメリットを受け得る障害、例えば統合失調症およびうつ病の処置に有用である。

【背景技術】

50

【0003】

ドーパミンは、随意運動、摂食、情動、報酬、睡眠、注意、ワーキングメモリーおよび学習など、さまざまな中枢神経系機能に關与している。ドーパミン作動性機能不全は、統合失調症やうつ病などの疾患につながる可能性がある。

【0004】

ドーパミンは、シナプス前末端から放出されると、Gタンパク質共役ドーパミン受容体D1～D5ファミリーのメンバーを活性化する。ドーパミン受容体(D1～D5)は、D1様受容体(D1およびD5)およびD2様受容体(D2、D3およびD4)の2つの群に分けられる。D1様受容体の活性化によりアデニルシクラーゼを活性化し、cAMPレベルを上昇させる。D2様受容体は阻害性である。D2様受容体の活性化によりアデニルシクラーゼの活性化を阻害する。

10

【0005】

D1様受容体はドーパミン受容細胞のシナプス後に存在し、D2様ドーパミン受容体はドーパミン標的細胞のシナプス後とドーパミン作動性ニューロンのシナプス前の両方に発現する。

【0006】

抗精神病薬は、精神病、特に統合失調症の処置に使用される。抗精神病薬の特徴はD2受容体拮抗作用である。D2受容体拮抗作用は統合失調症の陽性症状(例えば、幻覚や妄想)を軽減するのに有効であるが、パーキンソニズム、静座不能および遅発性ジスキネジアなどの錐体外路性の副作用を生じ、プロラクチンを増加させることが多く、統合失調症の陰性症状(例えば、生活や活動に対する興味や意欲の喪失、社会的引きこもりおよび快感消失症)を悪化させることがある。精神病患者の多くはうつ病にも罹患しており、これは現在の医薬では処置されないままであることがある。

20

【0007】

抗精神病薬は、D2、D3およびD4などのドーパミン受容体に対する作用に加えて、5-HT1A、5-HT2A、5-HT2C、5-HT6および5-HT7などのセロトニン受容体にも作用することがある。ドーパミン受容体やセロトニン受容体との相互作用は、例えば錐体外路性の運動性副作用(EPS)の軽減につながるなど、有益な場合がある。しかし、多標的薬は、好ましくないオフターゲットの副作用を引き起こす可能性もある。

【0008】

ドーパミンのアンバランスはさまざまな障害につながることもあり、現在の医薬ではドーパミンのレベルを効果的に調節できず、好ましくない副作用がある可能性があるため、ドーパミンの神経伝達を調節できる新しい化合物が必要であり、ドーパミンのアンバランスが關与する疾患を処置する方法も必要である。

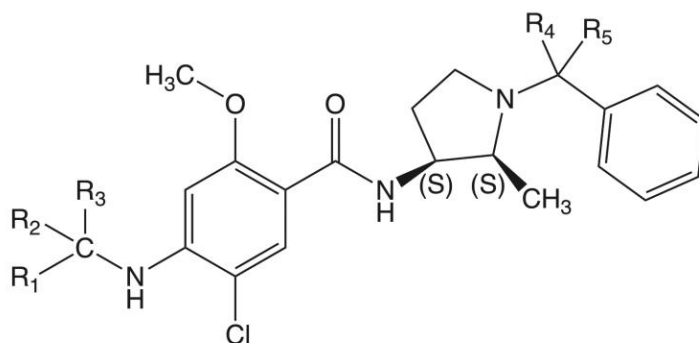
30

【発明の概要】

【0009】

遊離形態または塩形態の、式I:

【化1】



式I

40

50

[式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、HおよびDから独立して選択され;

R_1 、 R_2 および R_3 の少なくとも1つはDである]

の化合物が提供される。

【 0 0 1 0 】

さらに、式Iの化合物を含む医薬組成物、式Iの化合物を調製する方法、および式Iの化合物の医薬用途、例えば抗快感消失剤(anti-anhedonic agent)としての医薬用途、および統合失調症およびうつ病を処置するための医薬用途が提供される。

【 0 0 1 1 】

本発明の更なる適用可能領域は、以下に提供される詳細な説明から明らかになるであろう。詳細な説明および具体例は、本発明の好ましい実施態様を示すものではあるが、例示のみを目的としたものであり、本発明の範囲を限定することを意図したものではないことを理解すべきである。

10

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 2 】

【 図 1 】 図1は、ヒト肝細胞における実施例1の化合物(A1)の消失を示す。

【 0 0 1 3 】

【 図 2 】 図2は、ラットにおいて、実施例1の化合物(A1)の、0.5 mg/kg単回PO投与後の脳内エンリッチメントの延長を、血漿中レベルと比較して示しているものである。

【 0 0 1 4 】

20

【 図 3 】 図3は、ラットにおいて、実施例1の化合物(A1)の、5 mg/kg単回PO投与後の脳内エンリッチメントの延長を、血漿中レベルと比較して示しているものである。

【 0 0 1 5 】

【 図 4 】 図4は、実施例1の化合物(A1)をラットに2.5 mg/kgの用量で経口投与した場合のD2受容体占有率を示す。

【 0 0 1 6 】

【 図 5 A 】 図5Aは、実施例1の化合物(A1)を0.5 mg/kg、1 mg/kgおよび2.5 mg/kgの用量でラットに投与した場合の、確率的報酬課題(probabilistic reward task)における応答バイアスを示す。

【 0 0 1 7 】

30

【 図 5 B 】 図5Bは、実施例1の化合物(A1)を0.5 mg/kg、1 mg/kgおよび2.5 mg/kgの用量でラットに投与した場合の確率的報酬課題(probabilistic reward task)における弁別性を示す。

【 0 0 1 8 】

【 図 6 】 図6は、cis(R,R)ネモナプリドおよび実施例1の化合物(A1)の、ラットに2.5 mg/kgの用量で経口投与した場合のD2受容体占有率を示す。

【 0 0 1 9 】

【 図 7 】 図7は、実施例1の化合物(A1)の薬物動態：薬力学モデルを示す。

【 0 0 2 0 】

【 図 8 】 ラットにおいて、cis(S,S)ネモナプリドおよび実施例1の化合物(A1)の、2.5 mg/kgの単回経口投与後の平均血漿中濃度(ng/ml)を示す。

40

【 0 0 2 1 】

【 図 9 】 ラットにおいて、cis(S,S)ネモナプリドおよび実施例1の化合物(A1)の、2.5 mg/kgの単回経口投与後の平均脳内濃度(ng/ml)を示す。

【 0 0 2 2 】

【 図 1 0 】 ラットにおいて、T1および実施例1の化合物(A1)の、0.5 mg/kgの単回経口投与後の平均血漿中濃度(ng/ml)を示す。

【 0 0 2 3 】

【 図 1 1 】 ラットにおいて、T1および実施例1の化合物(A1)の、0.5 mg/kgの単回経口投与後の平均脳内濃度(ng/ml)を示す。

50

【0024】

【図12】ラットにおいて、T1および実施例1の化合物(A1)の、5mg/kgの単回経口投与後の平均血漿中濃度(ng/ml)を示す。

【0025】

【図13】ラットにおいて、T1および実施例1の化合物(A1)の、5mg/kgの単回経口投与後の平均脳内濃度(ng/ml)を示す。

【0026】

詳細な説明

以下の好ましい実施態様の説明は、本質的に単なる例示であり、本発明、その適用、または用途を限定することを意図するものではない。

10

【0027】

本開示の定義と引用文献の定義に矛盾がある場合は、本開示が優先される。

【0028】

D2-受容体およびD3-受容体は、ドーパミン標的細胞上のシナプス後およびドーパミンニューロン上のシナプス前の両方に発現する。ドーパミン受容体は主に非ドーパミンニューロン上に存在する。ドーパミンニューロン上のドーパミン受容体は自己受容体と称される。自己受容体は、ドーパミンニューロン活性の調節に寄与し、ドーパミンの合成、放出および取り込みを制御する。

【0029】

シナプス前D2様ドーパミン自己受容体はドーパミン放出を調節する。低用量のD2様受容体アンタゴニストはシナプス前自己受容体を優先的に遮断してドーパミン放出を増加させることがあり、高用量のD2様受容体アンタゴニストはシナプス後受容体を遮断してドーパミン神経伝達を減少させることがある。D2様受容体の占有率が比較的高いことは抗精神病効果と関連しており、占有率が低いことは抗うつ効果と関連している。

20

【0030】

快感消失症は、大うつ病性障害(MDD)の中核症状であり、承認されている選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)やセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)や心理療法(例えば認知行動療法(CBT))や神経刺激法(例えば経頭蓋磁気刺激(TMS))に対する応答が不十分であることと関連している。快感消失症を特徴とするMDDに対する効果的な処置の必要性は依然として残っている。さまざまな療法が利用可能であるにもかかわらず、MDDに罹患している人の最大50%が処置に反応せず、現在利用可能な抗うつ剤を投与しても完全に回復する患者は約30%にすぎず、快感消失症を有するMDD個人の処置結果はさらに悪い。

30

【0031】

ドーパミン/カテコールアミンの枯渇は、うつ病や快感消失症の症状を引き起こす。ドーパミンの神経伝達を増加させることにより、うつ病や快感消失症の症状を軽減することができる。しかしながら、高用量のドーパミンD2/D3アゴニストは、ドーパミンシナプス後受容体を活性化することがあるが、また忍容性が低い(例えば、悪心/嘔吐)。低用量のドーパミンD2/D3受容体アンタゴニストは、シナプス前ドーパミン自己受容体を優先的に遮断し、忍容性に劣ることなくドーパミン放出を増加させ得る。

40

【0032】

快感消失症はMDDの他、双極性障害、統合失調症、外傷後ストレス障害および物質使用障害にも関与している。多くの障害に関与しているにもかかわらず、快感消失症を処置する医薬は承認されていない。

【0033】

ネモナプリドのIUPAC名称は、(±)-cis-N-(1-ベンジル-2-メチルピロリジン-3-イル)-5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミドである。ネモナプリドは、米国特許4,210,660にて強力な中枢神経抑制剤、特に強力な抗精神病剤として記載されている。

【0034】

50

ネモナブリドは、ドーパミンD2/D3/D4受容体アンタゴニストである。ネモナブリドは統合失調症の治療薬として日本と韓国で承認されている。ネモナブリドは3mgおよび10mgの錠剤で供給されている。統合失調症に対するネモナブリドの一日の承認用量は、9~36mgを食後に分割経口投与することである。用量を1日60mgまで増加することができる。

【0035】

ネモナブリドの処方情報では、ネモナブリド3mgおよび6mgを健康成人に経口投与した場合の排出半減期は2.3~4.5時間であったと示されている。ネモナブリドの尿中代謝産物は脱ベンジル化およびN-脱メチル化により生じる。エミレースの添付文書を参照のこと。

10

【0036】

ネモナブリドは、ドーパミンD2/D3/D4受容体アンタゴニストであることに加え、5-HT1Aアゴニストでもあり、5-HT2Aにも結合することが報告されている。

【0037】

薬剤が立体異性体の混合物として使用される場合、各立体異性体がどのような性質(例えば、生物学的標的、薬物動態)を有するか、特に複数の生物学的標的を有する薬物を予測することは不可能である。

【0038】

本明細書に開示される式Iの化合物は、D2/D3/D4受容体アンタゴニストである。D2/D3/D4シナプス後受容体拮抗作用は、ドーパミンの神経伝達を低下させることにより、特に統合失調症における精神病を軽減する。低用量のD2/D3/D4受容体アンタゴニストは、シナプス前自己受容体を選択的に遮断し、その結果、ドーパミン放出が増加し、ドーパミンの神経伝達が向上することがある。さらに、意思決定や報酬処理に関与するドーパミン作動性脳領域である腹側線条体、視床、海馬および皮質にD3受容体が豊富であることから、D3受容体の拮抗作用は、D2受容体単独の拮抗作用に比べ、中脳辺縁系や中脳皮質のドーパミン系に関連する疾患に対して重要な意味を持つかもしれない。D3受容体はD2受容体に比べてドーパミンに対する親和性が高いことから、ドーパミン放出の増加はD3受容体を優先的に活性化するかもしれない。さらに、D1様受容体ではなくD2様受容体を選択的に遮断することで、低用量のD2/D3/D4受容体アンタゴニストによるドーパミン放出の増加は、皮質に豊富に存在するシナプス後D1様受容体を優先的に活性化し、したがって統合失調症の認知や陰性症状を改善するかもしれない。前頭皮質や扁桃体などの脳領域に豊富に存在するD4受容体の拮抗作用もまた、情動処理に関与している可能性がある。選択的D2/D3/D4受容体アンタゴニストはオフターゲット相互作用を制限する。オフターゲット相互作用は、選択性の低い薬物では副作用の一因となり得る。

20

30

【0039】

本明細書に開示される重水素化化合物の薬物動態は有益である。実施例1の重水素化化合物は、その化合物の血漿中レベルと比較して、脳内エンリッチメントの延長を示す。脳内エンリッチメントは24時間まで持続する。この特徴は、より少ない投与頻度でより高い受容体占有率を可能にし、より少ない末梢副作用と関連し得る。脳内：血漿中濃度は1日1回の投与を可能にする。対照的に、ネモナブリドは1日に複数回投与される。

40

【0040】

実施例のデータは、実施例1の重水素化化合物のD2/D3受容体占有率レベルが、比較的低用量かつ1日1回の投与で抗快感喪失の範囲に達する可能性があることを示している。

【0041】

さらに、実施例6は、式Iの化合物(実施例1の重水素化化合物)が、その非重水素化アナログと比較して脳内レベルがエンリッチメントされて保持され、4時間、8時間および24時間で、より高い受容体占有率レベルを有することを示している。例えば、図9は、8時間で、実施例1の化合物(A1)の脳内レベルが、測定されたcis(S,S)ネモナブリドの2倍を超えるレベルであることを示している。上述したように、実施例1の重水素化化合物はまた、該化合物の血漿中レベルと比較して、脳内エンリッチメントの延長を示す。エンリッ

50

チメントされた脳内レベル、より高い受容体占有率レベル、および血漿レベルと比較して延長された脳内エンリッチメントは、より少ない投与頻度でより高く持続的な受容体占有率を可能にする有益な特徴であり、より少ない末梢副作用と関連し得る。受容体占拠率レベルは、簡便な投与レジームで所望の範囲に維持することができる。

【0042】

さらに、実施例8は、式Iの化合物(実施例1の重水素化化合物)が、別のcis (S,S) ネモナプリド重水素化誘導体と比較して、脳内レベルがエンリッチメントされ、保持されていることを示している。

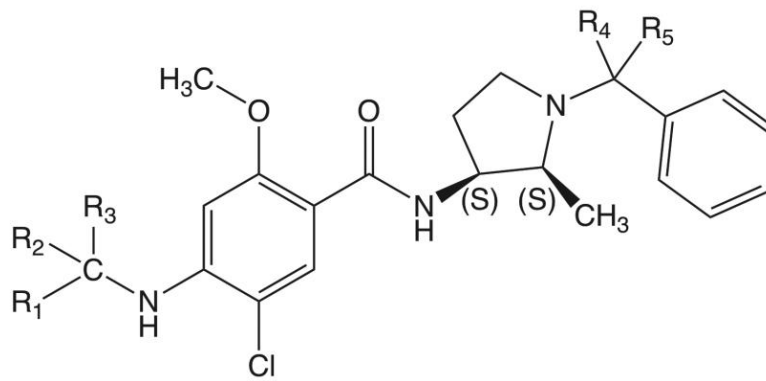
【0043】

D2/D3/D4受容体アンタゴニストである化合物は、ドーパミンの神経伝達を調節するので、ドーパミンシグナル伝達経路が関与する障害、例えば、D2、D3および/またはD4受容体が関与する障害の処置に有用である。

【0044】

遊離形態または塩形態の、式I:

【化2】



式I

[式中、

R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅は、HおよびDから独立して選択され;

R₁、R₂およびR₃の少なくとも1つはDである]

の化合物が提供される。

【0045】

さらに、以下の式Iの化合物が提供される :

1.1 薬学的に許容できる塩形態である、式Iの化合物。

1.2 遊離形態である、式Iの化合物。

1.3 式I、1.1または1.2 [ここで、R₁、R₂およびR₃はDである] のいずれかの化合物。

1.4 式Iまたは1.1 ~ 1.3 [ここで、R₄およびR₅はDである] のいずれかの化合物。

1.5 式Iまたは1.1 ~ 1.4 [ここで、R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅はそれぞれDである] のいずれかの化合物。

1.6 式Iまたは1.1 ~ 1.5のいずれかの化合物であって、遊離形態または塩形態、例えば、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態、例えば、遊離形態の

10

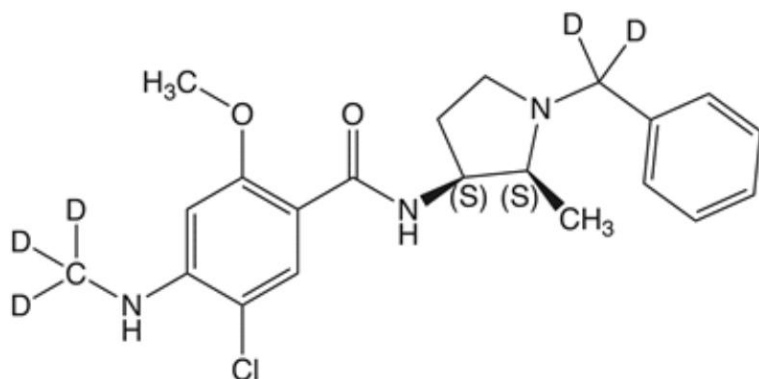
20

30

40

50

【化3】



10

の化合物。

【0046】

1.7 式Iまたは1.1～1.6 [ここで、ある位置における重水素(すなわち、D)の指定は、その位置における重水素の天然存在度を有意に超える(例えば、0.1%を超える、または0.5%を超える、または1%を超える、または5%を超える)ことを意味する]のいずれかの化合物。特定の同位体として指定されていない原子は、天然の同位体存在度で存在する。

【0047】

1.8 遊離形態または塩形態(例えば、薬学的に許容できる塩形態)の式Iまたは1.1～1.7 [ここで、重水素(すなわち、D)として指定される1つ以上の位置(例えば、すべての位置)に、50%を超える、例えば、60%を超える、または70%を超える、または80%を超える、または90%を超える、または95%を超える、または96%を超える、または97%を超える、または98%を超える、または99%を超える重水素(すなわち、D)の取り込みを有する]のいずれかの化合物。例えば、遊離形態または塩形態(例えば、薬学的に許容できる塩形態)の式Iまたは1.1～1.7 [ここで、重水素(すなわち、D)として指定される各位置に、50%を超える、例えば、60%を超える、または70%を超える、または80%を超える、または90%を超える、または95%を超える、または96%を超える、または97%を超える、または98%を超える、または99%を超える重水素(すなわち、D)の取り込みを有する]のいずれかの化合物。

20

30

【0048】

1.9 実質的に立体異性体として純粋な、式Iまたは1.1～1.8のいずれかの化合物。例えば、90%を超える立体異性体過剰率、例えば、95%に等しいかそれを超える立体異性体過剰率、例えば、96%に等しいかそれを超える立体異性体過剰率、例えば、97%に等しいかそれを超える立体異性体過剰率、例えば、98%に等しいかそれを超える立体異性体過剰率、例えば、99%に等しいかまたはそれを超える立体異性体過剰率、を有する、式Iまたは1.1～1.8のいずれかの化合物。例えば、実質的にジアステレオマーとしておよび/またはエナンチオマーとして純粋な、例えば、実質的にジアステレオマーとしておよび/またはエナンチオマーとして純粋な、式Iまたは1.1～1.8のいずれかの化合物。

【0049】

1.10 実質的にジアステレオマーとして純粋な、式Iまたは1.1～1.9のいずれかの化合物。例えば、90%を超えるジアステレオマー過剰率、例えば、95%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率、例えば、96%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率、例えば、97%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率、例えば、98%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率、例えば、99%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率、を有する、式Iまたは1.1～1.9のいずれかの化合物。

40

【0050】

1.11 実質的にエナンチオマーとして純粋な、式Iまたは1.1～1.10のいずれかの化合物。例えば、90%を超えるエナンチオマー過剰率、例えば、95%に等しいかそれを超えるエナンチオマー過剰率、例えば、96%に等しいかそれを超えるエナンチオマー過剰率

50

、例えば、97%に等しいかそれを超えるエナンチオマー過剰率、例えば、98%に等しいかそれを超えるエナンチオマー過剰率、例えば、99%に等しいかそれを超えるエナンチオマー過剰率、を有する、式Iまたは1.1~1.10のいずれかの化合物。

【0051】

1.12 式Iまたは1.1~1.11のいずれかの化合物であって、式Iで示される立体化学的配置を有する化合物。

【0052】

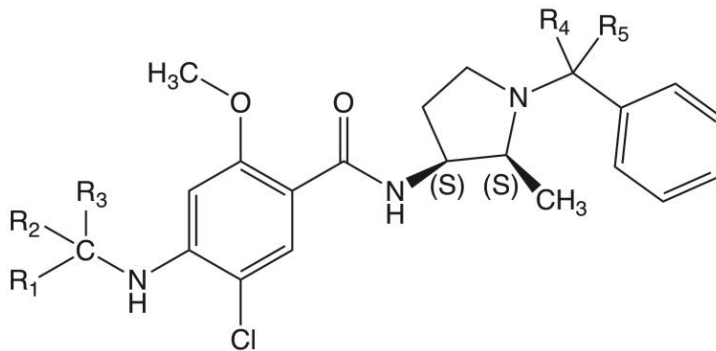
1.13 薬学的に許容できる担体を有する医薬組成物中に存在する、式Iまたは1.1~1.12のいずれかの化合物。例えば、有効量の化合物が薬学的に許容できる担体を有する医薬組成物中に存在する、式Iまたは1.1~1.12のいずれかの化合物。

10

【0053】

さらに、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式I(例えば、式1.1~1.3のいずれか)：

【化4】



20

式I

[式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、HおよびDから独立して選択され；

R_1 、 R_2 および R_3 の少なくとも1つはDである]

の化合物を含む医薬組成物(組成物1)が提供される。

30

【0054】

さらに、次のような組成物1が提供される：

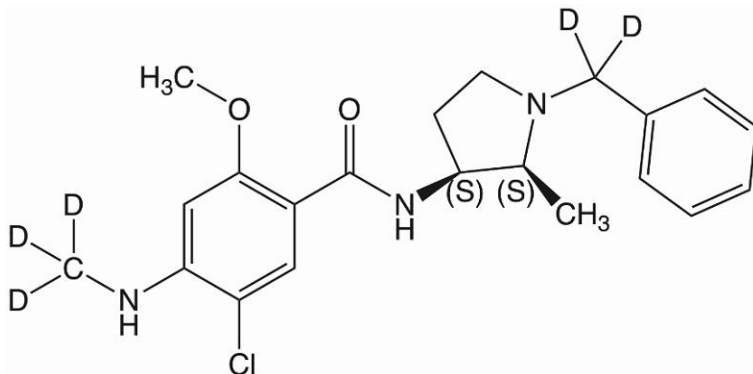
1.1 薬学的に許容できる担体を含む組成物1。

1.2 遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Iまたは1.1~1.13(上記参照)のいずれかに記載の化合物を含む組成物1または1.1。

1.3 化合物が遊離形態である、組成物1、1.1または1.2のいずれか。

1.4 式Iの化合物が、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態、例えば、遊離形態の

【化5】



40

である、組成物1または1.1~1.3のいずれか。

50

【 0 0 5 5 】

1.5 ある位置における重水素(すなわち、D)の指定は、その位置が、その位置における重水素の天然存在度を有意に超える(例えば、0.1%を超える、または0.5%を超える、または1%を超える、または5%を超える)ことを意味する、組成物1または1.1~1.4のいずれか。特定の同位体として指定されていない原子は、天然の同位体存在度で存在する。

【 0 0 5 6 】

1.6 遊離または薬学的に許容できる塩形態の式Iの化合物が、重水素(すなわち、D)として指定される1つ以上の位置(例えば、すべての位置)に、50%を超える、例えば、60%を超える、または70%を超える、または80%を超える、または90%を超える、または95%を超える、または96%を超える、または97%を超える、または98%を超える、または99%を超える重水素(すなわち、D)の取り込みを有する、組成物1または1.1~1.5のいずれか。例えば、遊離または薬学的に許容できる塩の式Iの形態の化合物が、重水素(すなわち、D)として指定される各位置に、50%を超える、例えば、60%を超える、または70%を超える、または80%を超える、または90%を超える、または95%を超える、または96%を超える、または97%を超える、または98%を超える、または99%を超える重水素の取り込みを有する、組成物1または1.1~1.5のいずれか。

10

【 0 0 5 7 】

1.7 経口剤形または非経腸剤形、例えば経口剤形、例えば錠剤、カプセル、溶液、または懸濁液、例えば、カプセルまたは錠剤である、組成物1または1.1~1.6のいずれか。

20

【 0 0 5 8 】

1.8 本明細書に開示される障害の予防または処置のための、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Iの化合物の治療有効量、例えば、本明細書に開示される方法のいずれかにおける使用のための、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Iの化合物の治療有効量、を含む組成物1または1.1~1.7のいずれか。

【 0 0 5 9 】

1.9 式Iのいずれかの他の立体異性体形態を実質的に含まない、組成物1または1.1~1.8のいずれか。例えば、式Iのいずれかの他のジアステレオマーおよび/またはエナンチオマー形態を実質的に含まない、例えば、式Iのいずれかの他のジアステレオマーおよびエナンチオマー形態を実質的に含まない、組成物1または1.1~1.8のいずれか。

30

【 0 0 6 0 】

1.10 10% w/w(重量/重量)未満の式Iのいずれかの他の立体異性形態、例えば、5% w/w未満の式Iのいずれかの他の立体異性形態、例えば、4% w/w未満の式Iのいずれかの他の立体異性体、例えば、3% w/w未満の式Iのいずれかの他の立体異性形態、例えば、2% w/w未満の式Iのいずれかの他の立体異性形態、例えば、1% w/w未満の式Iのいずれかの他の立体異性形態、を含む組成物1または1.1~1.9のいずれか。

【 0 0 6 1 】

1.11 10% w/w未満の式Iのいずれかの他のジアステレオマー形態、例えば、5% w/w未満の式Iのいずれかの他のジアステレオマー形態、例えば、4% w/w未満の式Iのいずれかの他のジアステレオマー形態、例えば、3% w/w未満の式Iのいずれかの他のジアステレオマー形態、例えば、2% w/w未満の式Iのいずれかの他のジアステレオマー形態、例えば、1% w/w未満の式Iのいずれかの他のジアステレオマー形態、を含む組成物1または1.1~1.10のいずれか。

40

【 0 0 6 2 】

1.12 10% w/w未満の式Iのいずれかの他のエナンチオマー形態、例えば、5% w/w未満の式Iのいずれかの他のエナンチオマー形態、例えば、4% w/w未満の式Iのいずれかの他のエナンチオマー形態、例えば、3% w/w未満の式Iのいずれかの他のエナンチオマー形態、例えば、2% w/w未満の式Iのいずれかの他のエナンチオマー形態、例えば、1% w/w未満の式Iのいずれかの他のエナンチオマー形態、を含む組成物1または1.1~1.11のいずれか。

50

【 0 0 6 3 】

1.13 化合物が式Iで示される立体化学的配置を有する、組成物1または1.1～1.12のいずれか。

【 0 0 6 4 】

1.14 式Iの化合物を1～60mg含む、組成物1または1.1～1.13のいずれか。例えば、式Iの化合物を1～10mg、例えば、1～9mg(例えば、1～8mg)含む、組成物1または1.1～1.13のいずれか。例えば、式Iの化合物を3mgまたは10mg含む、組成物1または1.1～1.13のいずれか。例えば、式Iの化合物を1mg～3mg未満(例えば、2mg)含む、組成物1または1.1～1.13のいずれか。

【 0 0 6 5 】

1.15 1日1回、1日2回または1日3回投与用である、組成物1または1.1～1.14のいずれか。例えば、1日1回投与用である、組成物1または1.1～1.14のいずれか。

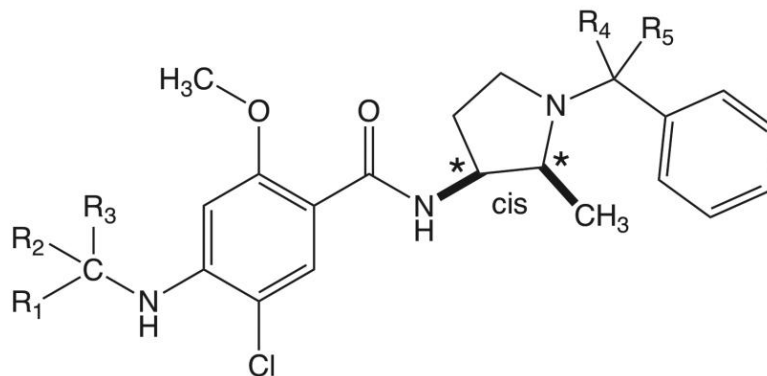
【 0 0 6 6 】

さらに、予防または処置を必要とする患者において、中枢神経系障害(例えば、脳障害)、例えば、ドーパミンの調整からメリットを受ける中枢神経系障害(例えば、脳障害)を予防または処置する方法であって、該患者に、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Iの化合物(例えば、式Iまたは1.1～1.13(上記参照)のいずれか)、または、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Iの化合物を含む医薬組成物(例えば、式1.13、または組成物1もしくは1.1～1.15(上記参照)のいずれか)、または、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Iaの化合物または化合物A(下記参照)、または、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Iaの化合物または化合物A(下記参照)を含む医薬組成物、を投与することを含む方法が提供される。さらに、予防または処置を必要とする患者において、D2受容体拮抗作用、D3受容体拮抗作用および/またはD4受容体拮抗作用からメリットを受ける中枢神経系障害(例えば、脳障害)を予防または処置する方法であって、該患者に、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Iの化合物(例えば、式Iまたは1.1～1.13(上記参照)のいずれか)、または、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Iの化合物を含む医薬組成物(例えば、式1.13、または組成物1もしくは1.1～1.15(上記参照)のいずれか)、または、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Iaの化合物または化合物A(下記参照)、または遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Iaの化合物または化合物A(下記参照)を含む医薬組成物、を投与することを含む方法が提供される。例えば、以下のような方法が提供される。

【 0 0 6 7 】

処置または予防を必要とする患者において障害(例えば、脳障害)を処置または予防する方法(方法1)であって、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Ia：

【化6】



式 Ia

[式中、

図において星印で表示される2つの立体中心にcis立体化学を有し、

10

20

30

40

50

R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅は、HおよびDから独立して選択される]の化合物の有効量を投与することを含む方法が提供される。

【0068】

さらに、次のような方法1が提供される：

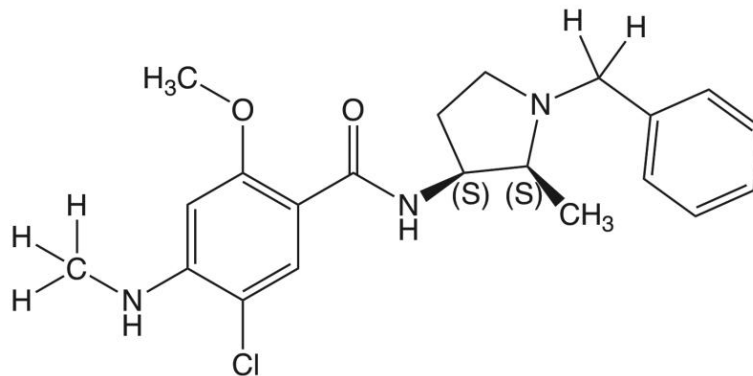
1.1 遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の(±)-cis-N-(1-ベンジル-2-メチルピロリジン-3-イル)-5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミド(すなわち、ネモナプリド)を投与することを含む方法1であって、ここで、(±)-cis-N-(1-ベンジル-2-メチルピロリジン-3-イル)-5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミドはクロロホルム中で旋光性を示さない、方法1。例えば、遊離形態の(±)-cis-N-(1-ベンジル-2-メチルピロリジン-3-イル)-5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミド(すなわち、ネモナプリド)を投与することを含む方法1であって、ここで、(±)-cis-N-(1-ベンジル-2-メチルピロリジン-3-イル)-5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミドはクロロホルム中で旋光性を示さない、方法1。

10

【0069】

1.2 遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物A：

【化7】



20

化合物A

の有効量を投与することを含む方法1。例えば、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物Aの有効量が、90%を超える立体異性体過剰率、例えば、95%に等しいかそれを超える立体異性体過剰率、例えば、96%に等しいかそれを超える立体異性体過剰率、例えば、97%に等しいかそれを超える立体異性体過剰率、例えば、98%に等しいかそれを超える立体異性体過剰率、例えば、99%に等しいかそれを超える立体異性体過剰率を有する、方法1。例えば、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物Aの有効量が、実質的にジアステレオマーとしておよび/またはエナンチオマーとして純粋であり、例えば、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物Aの有効量が、実質的にジアステレオマーとしておよびエナンチオマーとして純粋である、方法1。例えば、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物Aの有効量が、90%を超えるジアステレオマー過剰率および/またはエナンチオマー過剰率、例えば、95%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率および/またはエナンチオマー過剰率、例えば、96%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率および/またはエナンチオマー過剰率、例えば、97%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率および/またはエナンチオマー過剰率、例えば、98%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率および/またはエナンチオマー過剰率、例えば、99%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率および/またはエナンチオマー過剰率を有する、方法1。例えば、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物Aの有効量が、90%を超えるジアステレオマー過剰率およびエナンチオマー過剰率、例えば、95%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率およびエナンチオマー過剰率、例えば、96%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率およびエナンチオマー過剰率、例えば、97%に等しいかそれを超えるジアステ

30

40

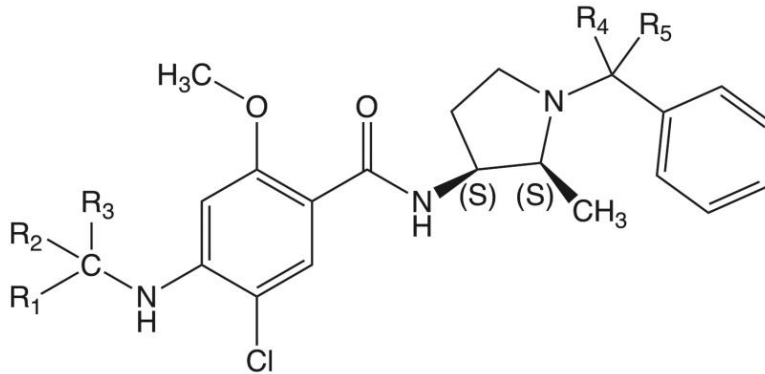
50

レオマー過剰率およびエナンチオマー過剰率、例えば、98%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率およびエナンチオマー過剰率、例えば、99%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率およびエナンチオマー過剰率を有する、方法1。

【0070】

1.3 遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式I：

【化8】



式I

[式中、

R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅は、HおよびDから独立して選択され；

R₁、R₂およびR₃の少なくとも1つはDである]

の化合物を投与することを含む、方法1。

【0071】

1.4 R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅がDである、方法1.3。

【0072】

1.5 式Iまたは1.1~1.13(上記参照)のいずれかに記載の、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Iの化合物を患者に投与することを含む、方法1.3または1.4。例えば、組成物Iまたは1.1~1.15(上記参照)のいずれかに記載の、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Iの化合物を含む医薬組成物を患者に投与することを含む、方法1.3

または1.4。

【0073】

1.6 遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Iの化合物の有効量が、90%を超える立体異性体過剰率、例えば、95%に等しいかそれを超える立体異性体過剰率、例えば、96%に等しいかそれを超える立体異性体過剰率、例えば、97%に等しいかそれを超える立体異性体過剰率、例えば、98%に等しいかそれを超える立体異性体過剰率、例えば、99%に等しいかそれを超える立体異性体過剰率を有する、方法1.3~1.5のいずれか。例えば、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Iの化合物の有効量が、実質的にジアステレオマーとしておよび/またはエナンチオマーとして純粋であり、例えば、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Iの化合物の有効量が、実質的にジアステレオマーおよびエナンチオマーとして純粋である、方法1.3~1.5のいずれか。例えば、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Iの化合物の有効量が、90%を超えるジアステレオマー過剰率および/またはエナンチオマー過剰率、例えば、95%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率および/またはエナンチオマー過剰率、96%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率および/またはエナンチオマー過剰率、97%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率および/またはエナンチオマー過剰率、例えば、98%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率および/またはエナンチオマー過剰率、例えば、99%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率および/またはエナンチオマー過剰率を有する、方法1.3~1.5のいずれか。例えば、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Iの化合物の有効量が、90%を超えるジアステレオマー過

10

20

30

40

50

剰率およびエナンチオマー過剰率、例えば、95%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率およびエナンチオマー過剰率、例えば、96%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率およびエナンチオマー過剰率、例えば、97%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率およびエナンチオマー過剰率、例えば、98%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率およびエナンチオマー過剰率、例えば、99%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率を有する、方法1.3~1.5のいずれか。

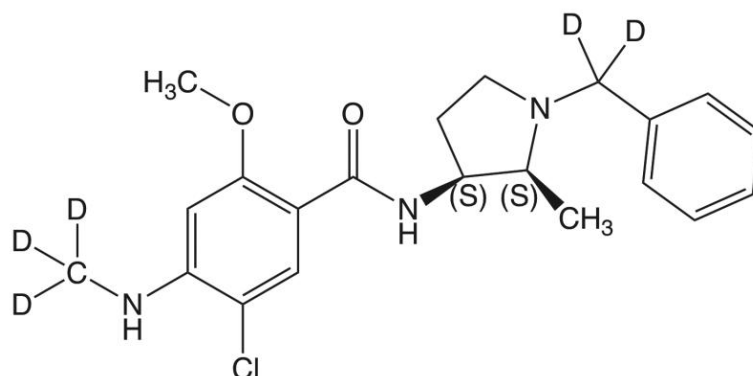
【0074】

1.7 化合物が遊離形態である、方法1または1.1~1.6のいずれか。

【0075】

1.8 遊離形態または薬学的に許容できる塩形態、例えば、遊離形態の化合物B：

【化9】



化合物B

の有効量を投与することを含む、方法1.3。

【0076】

1.9 遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物Bの有効量が、90%を超える立体異性体過剰率、例えば、95%に等しいかそれを超える立体異性体過剰率、例えば、96%に等しいかそれを超える立体異性体過剰率、例えば、97%に等しいかそれを超える立体異性体過剰率、例えば、98%に等しいかそれを超える立体異性体過剰率、例えば、99%に等しいかそれを超える立体異性体過剰率を有する、方法1.8。例えば、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態化合物Bの有効量が、実質的にジアステレオマーとしておよび/またはエナンチオマーとして純粋であり、例えば、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物Bの有効量が、実質的にジアステレオマーおよびエナンチオマーとして純粋である、方法1.8。例えば、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物Bの有効量が、90%を超えるジアステレオマー過剰率および/またはエナンチオマー過剰率、例えば、95%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率および/またはエナンチオマー過剰率、例えば、96%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率および/またはエナンチオマー過剰率、例えば、97%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率および/またはエナンチオマー過剰率、例えば、98%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率および/またはエナンチオマー過剰率、例えば、99%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率および/またはエナンチオマー過剰率を有する、方法1.8。例えば、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物Bの有効量が、90%を超えるジアステレオマー過剰率およびエナンチオマー過剰率、例えば、95%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率およびエナンチオマー過剰率、例えば、96%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率およびエナンチオマー過剰率、例えば、97%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率およびエナンチオマー過剰率、例えば、98%に等しいかそれを超えるジアステレオマー過剰率およびエナンチオマ

10

20

30

40

50

一過剰率を有する、方法1.8。

【0077】

1.10 ある位置における重水素(すなわち、D)の指定が、その位置が、その位置における重水素の天然存在度を有意に超える(例えば、0.1%を超える、または0.5%を超える、または1%を超える、または5%を超える)ことを意味する、方法1または1.3~1.9のいずれか。特定の同位体として指定されていない原子は、天然の同位体存在度で存在する。

【0078】

1.11 遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物が、重水素(すなわち、D)として指定される1つ以上の位置(例えば、すべての位置)に、50%を超える重水素(すなわち、D)の取り組み、例えば、60%を超える、または70%を超える、または80%を超える、または90%を超える、または95%を超える、または96%を超える、または97%を超える、または98%を超える、または99%を超える重水素(すなわち、D)の取り組みを有する、方法1または1.3~1.10のいずれか。例えば、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物が、重水素(すなわち、D)として指定される各位置に、50%を超える重水素(すなわち、D)の取り組み、例えば、60%を超える、または70%を超える、または80%を超える、または90%を超える、または95%を超える、または96%を超える、または97%を超える、または98%を超える、または99%を超える重水素(すなわち、D)の取り組みを有する、方法1または1.3~1.10のいずれか。

10

【0079】

1.12 障害が脳障害である、方法1または1.1~1.11のいずれか。例えば、障害が、快感消失症が顕著である精神神経性状態である、方法1または1.1~1.11のいずれか。

20

【0080】

1.13 障害が感情(気分)障害または不安障害である、方法1または1.1~1.12のいずれか。

【0081】

1.14 障害が、うつ病(例えば、快感消失症と関連するうつ病)、不安障害、精神病(例えば、神経変性状態の精神病、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、または認知症における精神病(例えば、認知症関連精神病))、統合失調症、統合失調性感情障害、外傷後ストレス障害(PTSD)、注意力欠如/多動性障害(ADHD)、トゥレット症候群、拒食症、神経性過食症、過食性障害、身体醜形障害、強迫性障害、依存症、双極性障害(双極性うつ病、双極性躁病、および複合特徴の双極性障害を含む)、または片頭痛である、方法1または1.1~1.13のいずれか。例えば、不安障害が、パニック障害、社会不安障害、恐怖症または全般性不安障害である、方法1または1.1~1.13のいずれか。あるいは、興奮、うつ病、不安、感情鈍麻、および/または精神病を含む、認知症の行動的症状および心理的症状を予防または処置する、方法1または1.1~1.13のいずれか。

30

【0082】

1.15 障害が、快感消失症または快感消失症と関連するうつ病、希死念慮、不安うつ病、炎症性うつ病、治療抵抗性うつ病、気分変調症、双極性うつ病、精神病性うつ病または精神病後うつ病である、方法1または1.1~1.14のいずれか。例えば、障害が快感消失症と関連するうつ病である、方法1または1.1~1.14のいずれか。あるいは、例えば、障害がメランコリー型うつ病である、方法1または1.1~1.14のいずれか。

40

【0083】

1.16 障害が大うつ病性障害である、方法1または1.1~1.15のいずれか。

1.17 障害が物質使用障害である、方法1または1.1~1.14のいずれか。

【0084】

1.18 統合失調症の陰性症状を予防または処置する、方法1または1.1~1.14のいずれか。あるいは、統合失調症において認識力を改善する、方法1または1.1~1.14のいずれか。

【0085】

1.19 前記遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物が、制吐剤として投与さ

50

れる、方法1または1.1～1.11のいずれか。

【0086】

1.20 前記遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物を1日に9～60mg(すなわち、前記遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物の1日総用量9～60mg)を投与することを含む、方法1または1.1～1.19のいずれか。例えば、前記遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物を1日に9～36mg(すなわち、前記遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物の1日総用量9～36mg)を投与することを含む、方法1または1.1～1.19のいずれか。

【0087】

1.21 例えば、陽電子放出断層撮影により測定して55%～80%のD2/D3受容体占有率を提供する量の、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物を投与することを含む、方法1または1.1～1.20のいずれか。例えば、陽電子放出断層撮影により測定して約65%のD2/D3受容体占有率を提供する量の、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物を投与することを含む、方法1または1.1～1.20のいずれか。あるいは、例えば、陽電子放出断層撮影により測定して約60%のD2/D3受容体占有率を提供する量の、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物を投与することを含む、方法1または1.1～1.20のいずれか。

【0088】

1.22 障害が、精神病(例えば、神経変性状態、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病および認知症の精神病(例えば、認知症関連精神病))、統合失調症、統合失調性感情障害、または双極性障害(例えば、双極性躁病)である、方法1.20または1.21。

【0089】

1.23 統合失調症の陰性症状を予防または処置する、方法1.20または1.21。あるいは、統合失調症において認知力を改善する、方法1.20または1.21。

【0090】

1.24 前記遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物を1日に1～9mg(例えば、1～8mg、例えば、1.5～6mg)(すなわち、前記遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物の1日総用量1～9mg、例えば、1日総用量1～8mg、例えば、1日総用量1.5～6mg)を投与することを含む、方法1または1.1～1.19のいずれか。例えば、前記遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物を1日に1～8mg(すなわち、前記遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物の1日総用量1～8mg)を投与することを含む、方法1または1.1～1.19のいずれか。例えば、前記遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物を1日に1～3mg(すなわち、前記遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物の1日総用量1～3mg)を投与することを含む、方法1または1.1～1.19のいずれか。例えば、前記遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物を1日に3mg未満(例えば、1日に2mg)(すなわち、前記遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物の1日総用量1mg～3mg未満)を投与することを含む、方法1または1.1～1.19のいずれか。

【0091】

1.25 例えば、陽電子放出断層撮影により測定して10%～60%(例えば、40%～60%または、例えば、10%～55%、例えば、10%～50%、例えば、30%～50%または、例えば、15%～50%、例えば、15%～45%、例えば、20%～40%、例えば、10%～30%)のD2/D3受容体占有率を提供する量の、前記遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物を投与することを含む、方法1、1.1～1.19または1.24のいずれか。あるいは、例えば、陽電子放出断層撮影により特定して40%以下(例えば、約40%)、例えば、40%未満のD2/D3受容体占有率を提供する量の、前記遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物を投与することを含む、方法1、1.1～1.19または1.24のいずれか。

【0092】

1.26 障害が、うつ病(例えば、快感消失症と関連するうつ病)、不安障害、外傷後スト

レス障害(PTSD)、注意力欠如/多動性障害(ADHD)、トゥレット症候群、拒食症、神経性過食症、過食性障害、身体醜形障害、強迫性障害、依存症、双極性障害、複合特徴の双極性障害または片頭痛である、方法1.24または1.25。例えば、不安障害が、パニック障害、社会不安障害、恐怖症または全般性不安障害である、方法1.24または1.25。

【0093】

1.27 障害が、快感消失症または快感消失症と関連するうつ病、希死念慮、不安うつ病、炎症性うつ病、治療抵抗性うつ病、気分変調症、双極性うつ病、精神病性うつ病、または精神病後うつ病である、方法1.24~1.26のいずれか。例えば、ここで、障害が、快感消失症または快感消失症と関連するうつ病である、方法1.24~1.26のいずれか。

【0094】

1.28 障害が大うつ病性障害である、方法1.24~1.27のいずれか。

1.29 障害が物質使用障害である、方法1.24または1.25。

【0095】

1.30 前記遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む、方法1または1.1~1.29のいずれか。例えば、式1.13、または組成物1または1.1~1.15(上記参照)のいずれかを投与することを含む、方法1または1.1~1.29のいずれか。

【0096】

1.31 遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Iの化合物を、1日に1回、1日に2回または1日に3回、例えば、1日に1回投与することを含む、方法1または1.1~1.30のいずれか。例えば、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Iの化合物を含む医薬組成物を、1日に1回、1日に2回、または1日に3回、例えば、1日に1回投与することを含む、方法1または1.1~1.30のいずれか。

【0097】

1.32 遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Iの化合物を、1日に1回、1日に2回、または1日に3回、例えば、1日に1回投与することを含む、方法1または1.1~1.31のいずれか。例えば、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の式Iの化合物を含む医薬組成物を、1日に1回、1日に2回、または1日に3回、例えば、1日に1回投与することを含む、方法1または1.1~1.31のいずれか。

【0098】

1.33 遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物Bを、1日に1回、1日に2回、または1日に3回、例えば、1日に1回投与することを含む、方法1または1.1~1.32のいずれかの。例えば、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物Bを、1日に1回、1日に2回、または3回、例えば、1日に1回投与することを含む、方法1または1.1~1.32のいずれか。

【0099】

方法1または1.1~1.33(上記参照)のいずれかに使用するための、本明細書に開示される式I(例えば、式1.1~1.13のいずれか)の化合物または医薬組成物(例えば、式1.13、または組成物1もしくは1.1~1.15のいずれか)がさらに提供される。

【0100】

方法1または1.1~1.33(上記参照)のいずれかにおける本明細書に開示される式I(例えば、式1.1~1.13のいずれか)の化合物または医薬組成物(例えば、式1.13、または組成物1もしくは1.1~1.15のいずれか)の使用がさらに提供される。

【0101】

方法1または1.1~1.33(上記参照)のいずれかに使用するための医薬(例えば、式1.13、または組成物1もしくは1.1~1.15のいずれか)の製造における式I(例えば、式1.1~1.13のいずれか)の化合物の使用がさらに提供される。

【0102】

それぞれ遊離形態または塩(例えば、薬学的に許容できる塩)形態の式IIおよび式IIIの中間体化合物がさらに提供される。

10

20

30

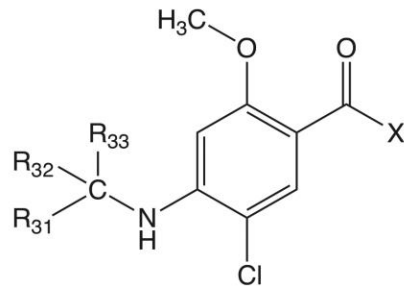
40

50

【 0 1 0 3 】

例えば、遊離形態または塩(例えば、薬学的に許容できる塩)形態の式II:

【 化 1 0 】



式II

10

[式中、

R_{31} 、 R_{32} および R_{33} は、HおよびDから独立して選択され;

Xは、OHまたは脱離基であり;

R_{31} 、 R_{32} および R_{33} の少なくとも1つはDである]

の化合物がさらに提供される。

【 0 1 0 4 】

さらに、以下の式IIの化合物が提供される :

2.1 薬学的に許容できる塩形態の式IIの化合物。

2.2 式IIまたは2.1 [ここで、 R_{31} 、 R_{32} および R_{33} はDである] の化合物。

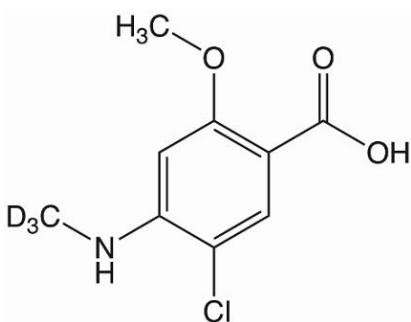
2.3 式II、2.1または2.2 [ここで、XはOHである] のいずれかの化合物。

2.4 式II、2.1または2.2 [ここで、Xは脱離基(例えば、活性化エステル、例えば、O-アシルイソ尿素、またはハライド)である] のいずれかの化合物。例えば、式IIの化合物が1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドと反応される、式II、2.1または2.2のいずれかの化合物。

2.5 化合物が、遊離形態または塩(例えば、薬学的に許容できる塩)形態、例えば、遊離形態の

30

【 化 1 1 】



40

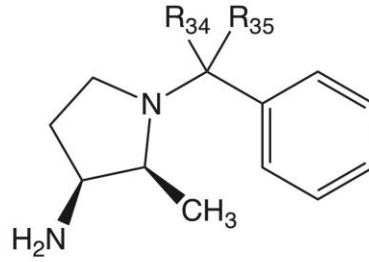
である、式IIまたは2.1 ~ 2.3のいずれかの化合物。

【 0 1 0 5 】

また、遊離形態または塩(例えば、薬学的に許容できる塩)形態の式III:

50

【化12】



式III

10

[式中、 R_{34} および R_{35} はDである]
 の化合物がさらに提供される。

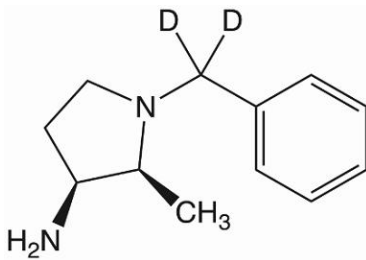
【0106】

さらに、以下の式IIIの化合物が提供される：

3.1 薬学的に許容できる塩形態の式IIIの化合物。

3.2 化合物が、遊離形態または塩(例えば、薬学的に許容できる塩)形態、例えば、遊離形態の

【化13】



20

である、式IIIまたは3.1のいずれかの化合物。

【0107】

遊離形態または塩(例えば、薬学的に許容できる塩)形態の式I(例えば、式1.1~1.13のいずれか)の化合物を合成する方法(方法1)がさらに提供される。

30

【0108】

さらに、以下の方法1が提供される：

1.1 式II(例えば、式2.1~2.5のいずれか)の化合物を式III(例えば、式3.1~3.2のいずれか)の化合物と反応させることを含む、方法1。

【0109】

1.2 アミン(例えば、トリエチルアミン、例えば、トリエチルアミンおよびジメチルホルムアミド)の存在下で行われる、方法1または1.1。

【0110】

1.3 有機溶媒(例えば、ジメチルホルムアミド)中で行われる、方法1、1.1または1.2。

40

【0111】

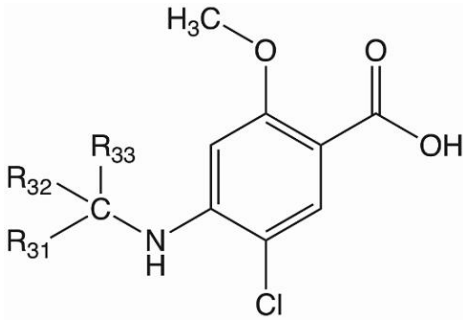
1.4 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドおよびヒドロキシベンゾトリアゾールを用いて行われる、方法1または1.1~1.3のいずれか。例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ヒドロキシベンゾトリアゾール、トリエチルアミンおよびジメチルホルムアミドを用いて行われる、方法1または1.1~1.3のいずれか。

【0112】

1.5 遊離形態または塩(例えば、薬学的に許容できる塩)形態の式IIa:

50

【化14】



[式中、

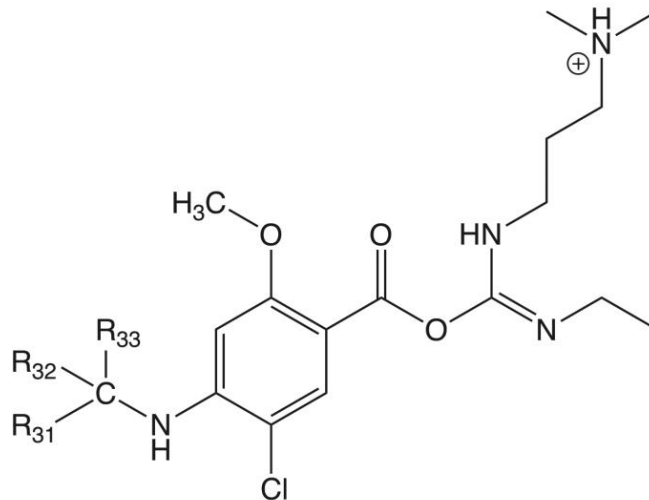
R₃₁、R₃₂およびR₃₃は、HおよびDから独立して選択され、R₃₁、R₃₂およびR₃₃の少なくとも1つはDである]

の化合物を、活性化剤(例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド)と反応させることを含む、方法1または1.1~1.4のいずれか。

【0113】

1.6 遊離形態または塩(例えば、薬学的に許容できる塩)形態の式IIb:

【化15】



式IIb

[式中、

R₃₁、R₃₂およびR₃₃は、HおよびDから独立して選択され、R₃₁、R₃₂およびR₃₃の少なくとも1つはDである]

の化合物を形成する、方法1.5。

1.7 式IIbの化合物がインサイチュで形成される、方法1.6。

【0114】

本明細書で開示される化合物において、ある構造の水素原子位置は、その位置において重水素の存在度に富む場合に重水素によって置換されているとみなされる。重水素の天然存在度は約0.02%であるため、ある位置において重水素の取り込み頻度が0.02%を超えると、化合物は特定の位置において重水素に「富む」ものである。したがって、本明細書に開示される重水素化化合物において、重水素(すなわち、D)として指定されるいずれかの位置は、0.1%を超える、または0.5%を超える、または1%を超える、または5%を超える、例えば、50%を超える、または60%を超える、または70%を超える、または80%を超える、または90%を超える、または95%を超える、または96%を超える、または97%を超える、または98%を超える、または99%を超えるレベルで重水素に富み得る。本明細書に開示される化合物において、特定の同位体として指定されていない原子は

10

20

30

40

50

、天然の同位体存在度で存在する。

【0115】

本明細書に開示される化合物、例えば、式I(例えば、式1.1~1.13のいずれか)、式Ia、式II(例えば、式2.1~2.5のいずれか)、式III(例えば、式3.1~3.2のいずれか)、式IIa、式IIb、化合物Aおよび化合物Bのいずれかは、遊離形態または塩形態、例えば、酸付加塩として存在し得る。本明細書で使用される場合、特に断らない限り、「式の化合物」などの文言は、いずれかの形態、例えば遊離形態または酸付加塩形態の化合物、または化合物が酸性置換基を含む場合には塩基付加塩形態の化合物を包含すると理解される。式I(例えば、式1.1~1.13のいずれか)、式Iaの化合物、化合物Aおよび化合物Bは、医薬として使用することを意図しているため、医薬的に許容できる塩が好ましい。医薬用途に適さない塩は、例えば、式Iまたは式Iaの遊離化合物またはそれらの医薬的に許容できる塩の単離または精製に有用であり得るので、したがって、それらもまた含まれる。

【0116】

本明細書に開示される、いずれかの遊離形態または薬学的に許容できる塩形態の化合物、例えば、式I(例えば、式1.1~1.13のいずれか)、式Ia、式II(例えば、式2.1~2.5のいずれか)、式III(例えば、3.1~3.2のいずれか)、式IIa、式IIbの化合物、化合物A、および化合物Bの立体異性体の単離または精製は、当技術分野で公知の従来の方法、例えば、カラム精製、分取薄層クロマトグラフィー、分取HPLC、研和(trituration)、模擬移動床などによって達成され得る。

【0117】

本明細書に開示される化合物および中間体の純粋な立体異性体形態は、前記化合物または中間体の同じ基本分子構造の他のエナンチオマーおよびジアステレオマー形態を実質的に含まない異性体である。「実質的に立体異性体として純粋な」には、90%を超える立体異性体過剰率(すなわち、1つの異性体が90%を超え、他の可能な異性体が10%未満)を有する化合物または中間体が含まれる。「実質的にジアステレオマーとして純粋な」および「実質的にエナンチオマーとして純粋な」という用語も同様に理解されるべきであるが、その場合、問題の物質のジアステレオマー過剰率およびエナンチオマー過剰率をそれぞれ考慮する必要がある。

【0118】

本明細書に開示される化合物、例えば、遊離または薬学的に許容される塩形態のいずれかの形態の式I(例えば、式1.1~1.13のいずれか)、式Ia、式II(例えば、式2.1~2.5のいずれか)、式III(例えば、式3.1~3.2のいずれか)、式IIa、式IIb、化合物A、および化合物Bのいずれかの化合物は、本明細書に記載されて例示されるような方法、およびそれに類似する方法、ならびに化学技術分野で公知の方法を使用することによって製造され得る。このような方法としては、以下に記載する方法が挙げられるが、これらに限定されない。これらのプロセスのための出発物質は、市販されていない場合、既知の化合物の合成と類似または類似の技術を使用して、化学技術から選択される手順によって製造され得る。

【0119】

式I(例えば、式1.1~1.13のいずれか)、式Ia、式II(例えば、式2.1~2.5のいずれか)、式III(例えば、式3.1~3.2のいずれか)、式IIa、式IIb、化合物Aおよび化合物Bのいずれかの薬学的に許容できる塩は、従来化学的方法により、塩基性または酸性部分を含む親化合物から合成され得る。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離塩基形態を、適切な溶媒中で、化学量論量の適切な酸と反応させることによって調製され得る。

【0120】

処置方法において、「有効量」という言葉は、特定の疾患または障害を処置するための治療有効量包含することを意図している。

【0121】

本発明を実施する際に利用される用量は、もちろん、例えば、処置される特定の疾患または状態、使用される特定の化合物、投与様式、および所望の療法に応じて変動する。

【 0 1 2 2 】

本明細書に開示される化合物、例えば、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態のいずれかの形態の式I(例えば、式1.1~1.13のいずれか)、式Ia、化合物A、または化合物Bのいずれかの化合物は、経口、非経腸、または経皮を含むいずれかの適当な経路で投与され得るが、好ましくは経口で投与される。

【 0 1 2 3 】

本明細書に開示される化合物、例えば、遊離形態または薬学的に許容できる塩形態のいずれかの形態の式I(例えば、式1.1~1.13のいずれか、または組成物1または1.1~1.15のいずれか)、式Ia、化合物A、または化合物Bのいずれかの化合物を含む医薬組成物は、従来の希釈剤または賦形剤、およびガレヌス技術において公知の技術を用いて調製され得る。したがって、経口剤形には、錠剤、カプセル、溶液、懸濁液などが含まれ得る。

10

【 実施例 】

【 0 1 2 4 】

略語s

AcOH=酢酸

Boc=tert-ブチルオキシカルボニル

DIAD=ジイソプロピルアゾジカルボキシレート

DCM=ジクロロメタン

DMAP=4-ジメチルアミノピリジン

DMF=ジメチルホルムアミド

20

EDCI=1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

EtOAcまたはEA=酢酸エチル

h=時間(s)

HOBT=ヒドロキシベンゾトリアゾール

MeOH=メタノール

MsCl=メタンスルホニルクロライド

rt(またはRT)=室温

TEA=トリエチルアミン

TFA=トリフルオロ酢酸

THF=テトラヒドロフラン

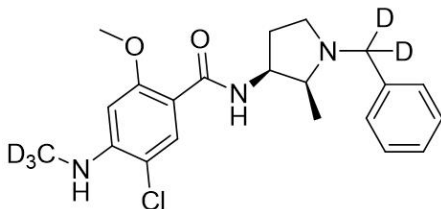
30

【 0 1 2 5 】

実施例1

A1:5-クロロ-N-((2S,3S)-1-(ジジュウテロ(フェニル)メチル)-2-メチルピロリジン-3-イル)-2-メトキシ-4-(トリジュウテロメチルアミノ)ベンズアミドの合成

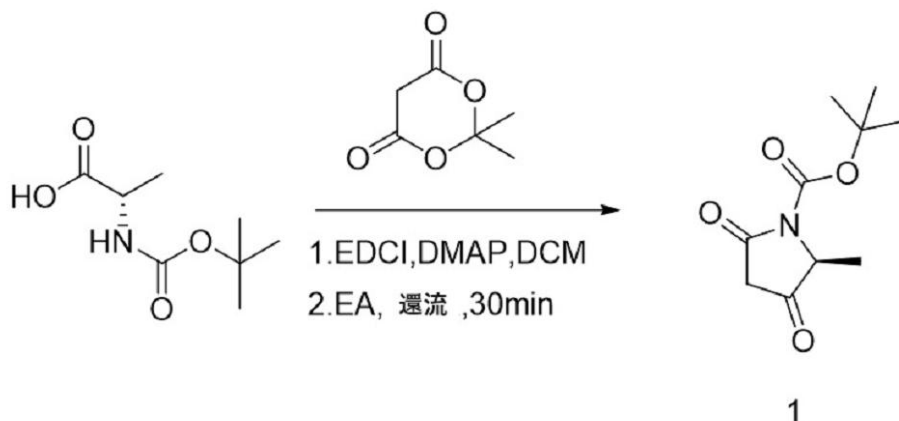
【 化 1 6 】



40

化合物1:tert-ブチル (S)-2-メチル-3,5-ジオキソピロリジン-1-カルボキシレート

【化17】



10

【0126】

窒素下、0 で、 CH_2Cl_2 (250 mL) 中の Boc-L-アラニン (25 g、132.1 mmol)、メル
ドラム酸 (20 g、138.7 mmol) および DMAP (19.4 g、158.6 mmol) の攪拌溶液に EDCI
(30.4 g、158.6 mmol) を添加する。次に、得られた溶液を室温 (rt) まで温め、16 h 攪
拌する。水 (50 mL) でクエンチし、有機相を 5% KHSO_4 冷溶液 (300 mL x 2)、水 (300 m
L x 1) および塩水で洗浄し、次に、無水 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して残渣 (40 g) を得る。

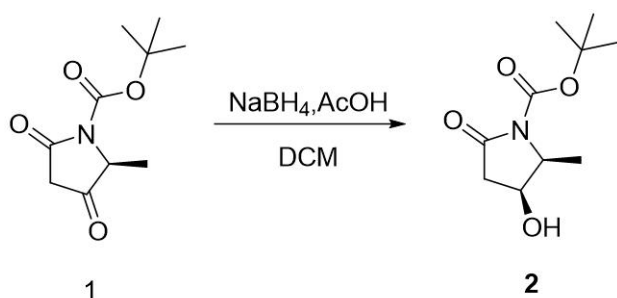
20

EtOAc (200 mL) を添加し、反応混合物を 30 分間還流させる。溶液を濃縮し、残渣を -10
で、EtOAc (90 mL) 中で 2 h 攪拌し、次に、濾過し、濾過ケーキを集めて表題化合物を
淡黄色固体 (16 g、46% 収率) として得る。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 4.41 (q,
 $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.22 (s, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). MS
 m/z (ESI): 158 [$\text{M}+\text{H}-56$] $^+$

【0127】

化合物 2: tert-ブチル (2S,3S)-3-ヒドロキシ-2-メチル-5-オキソ-ピロリジン-1-カル
ボキシレート

【化18】



30

【0128】

0 で、ジクロロメタン (DCM) (130 ml) 中の化合物 1 (13 g、61 mmol) の攪拌溶液に A
cOH (65 mL) を添加する。次に、 NaBH_4 (5.77 g、152.4 mmol) を 3 回に分けて添加す
る。次に、得られた溶液を室温まで温め、16 h 攪拌する。反応混合物を、0 で、5% N
aHCO₃ でクエンチする。次に、DCM (200 mL x 3) で抽出する。有機相を一緒にシ、5%
NaHCO₃、塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、それをイソプ
ロピルエーテル中で攪拌し、濾過して、表題化合物 2 (8 g、61% 収率) を得る。 $^1\text{H NMR}$
(400 MHz, CDCl_3) 4.53-4.47 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 2.75-2.55 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). MS
 m/z (ESI): 160 [$\text{M}+\text{H}-56$] $^+$

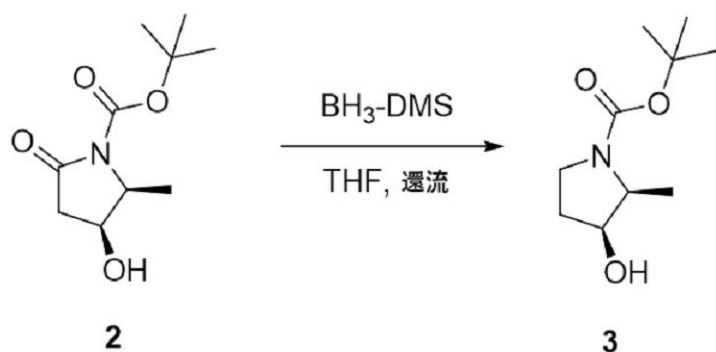
40

【0129】

化合物 3: tert-ブチル (2S,3S)-3-ヒドロキシ-2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレート

50

【化19】



10

【0130】

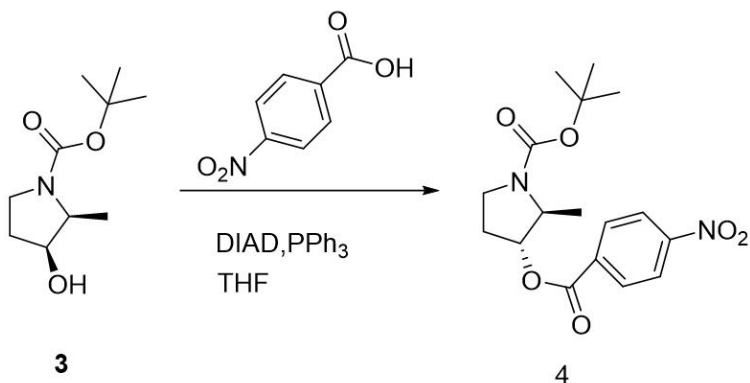
0 で、乾燥THF(40mL)中の化合物2(3g、14mmol)の溶液に $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ の溶液(21 ml、41.8mmol)を添加し、0 で30分間攪拌する。次に、混合物を4h還流させる。得られた混合物を冷却し、0 で飽和 NH_4Cl でクエンチする。次に、 EtOAc (100mlx3)で抽出する。有機相を無水 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して化合物3(2.24g、80%収率)を得る。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 4.34-4.29 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.46-3.33 (m, 2H), 2.09-1.80 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). MS m/z (ESI): 146 [$\text{M}+\text{H}-56$] $^+$

20

【0131】

化合物4: *tert*-ブチル (2*S*,3*R*)-2-メチル-3-((4-ニトロベンゾイル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化20】



30

【0132】

0 で、乾燥THF(200ml)中の化合物3(12g、59.6mmol)、4-ニトロ安息香酸(10.46g、62.6mmol)、および PPh_3 (16.42g、62.6mmol)の冷溶液にジイソプロピルアゾカルボキシレート(DIAD)(12.66g、62.6mmol)を30分間添加する。反応混合物を室温で16時間温める。得られた混合物を冷却し、水でクエンチする。混合物を EtOAc (200mlx3)で抽出し、無水 MgSO_4 で乾燥させる。次に、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物4(17.1g、81.9%収率)を得る。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.31-8.17 (m, 4H), 5.20 (d, $J = 4$ Hz 1H), 4.17-3.86 (m, 1H), 3.59-3.46 (m, 2H), 2.35-2.11 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). MS m/z (ESI): 295 [$\text{M}+\text{H}-56$] $^+$

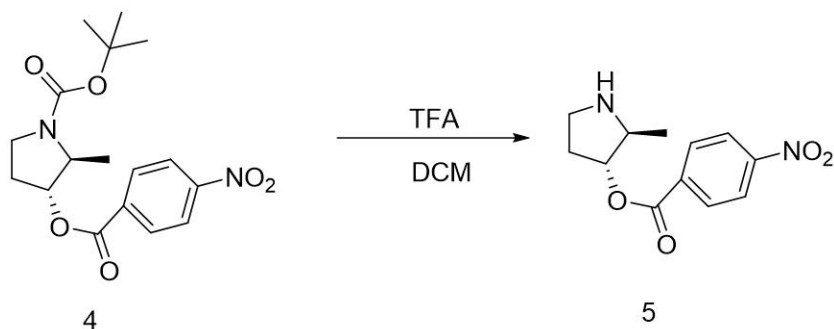
40

【0133】

化合物5: (2*S*,3*R*)-2-メチルピロリジン-3-イル 4-ニトロベンゾエート

50

【化 2 1】



10

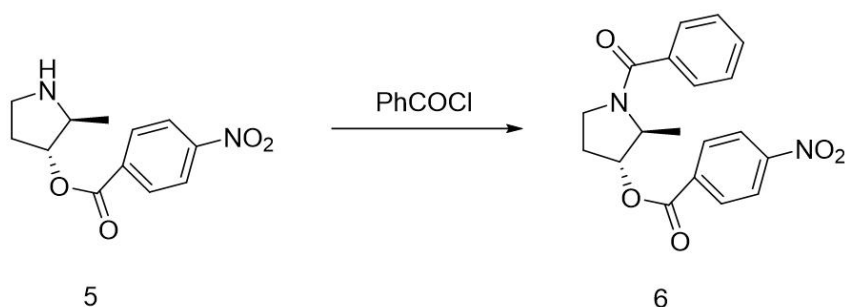
【0 1 3 4】

DCM(160mL)中の化合物4(16.1g、46mmol)およびトリフルオロ酢酸(TFA)(80mL)の混合物を室温で1h攪拌する。次に、反応混合物を濃縮して生成物5(11.5g、100%収率)を得る。MS m/z (ESI): 251 [M+H]⁺

【0 1 3 5】

化合物6:(2S,3R)-1-ベンゾイル-2-メチルピロリジン-3-イル 4-ニトロベンゾエート

【化 2 2】



20

【0 1 3 6】

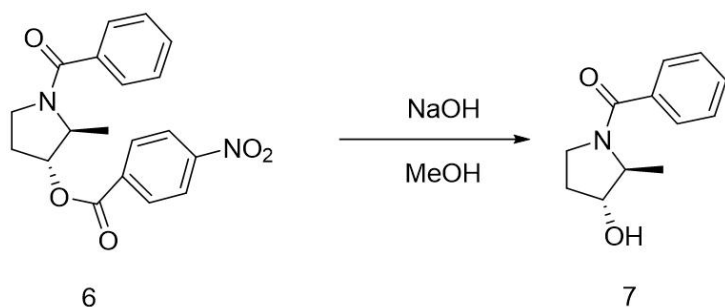
トルエン(360ml)中の化合物5(11.5g、46mmol)の溶液に2N NaOH(360ml、72mmol)を添加し、次に、0 でトルエン(150ml)中のベンゾイルクロライド(6.6g、46mmol)を添加する。混合物を分離し、水相をDCM(250mlx3)で抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して、化合物6(14.0g、85.9%収率)を得る。MS m/z (ESI): 355 [M+H]⁺

30

【0 1 3 7】

化合物7:((2S,3R)-3-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)(フェニル)メタン

【化 2 3】



40

【0 1 3 8】

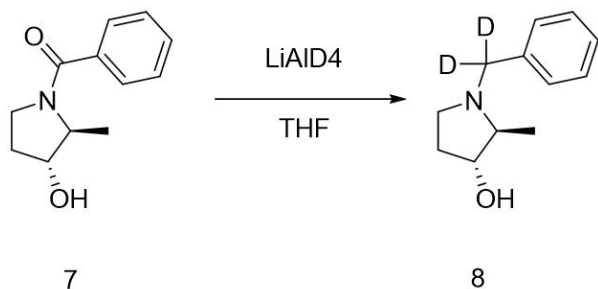
MeOH(350mL)中の化合物6(14g、39.5mmol)の攪拌溶液に6N NaOH(6.6ml、39.6mmol)を添加する。反応混合物を40分間攪拌し、次に、減圧下で濃縮する。残渣をDCM(200ml)および水(100ml)で希釈し、水相をDCM(250mlx3)で抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、それを石油エーテル(PE)(9ml)およびEtO

50

Ac(3 ml)で処理して表題化合物7(7.1 g、87.6%収率)を得る。MS m/z (ESI): 206 [M+H]⁺

【0139】

化合物8:(2S,3R)-1-(ジジウテロ(フェニル)メチル)-2-メチルピロリジン-3-オール
【化24】



10

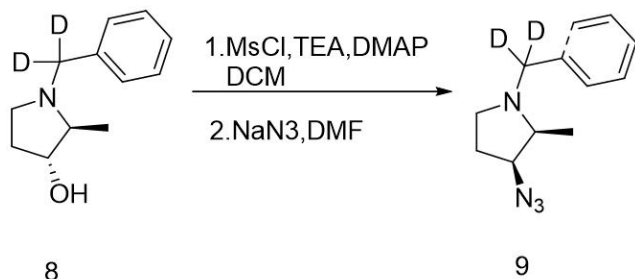
【0140】

乾燥THF(30 mL)中の化合物7(1.6 g、7.8 mmol)の攪拌溶液に、重水素化リチウムアルミニウム(372 mg、7.8 mmol)を-15 °Cで数回に分けてゆっくりと添加する。反応混合物を室温で18時間攪拌する。混合物を0 °Cに冷却し、20%水性KOH(2 mL)でクエンチする。混合物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄する。有機相を一緒にし、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物8(1.5 g、99%収率)を得る。MS m/z (ESI): 194 [M+H]⁺

20

【0141】

化合物9:(2S,3S)-3-アジド-1-(ジジウテロ(フェニル)メチル)-2-メチルピロリジン
【化25】



30

【0142】

0 °Cで、乾燥CH₂Cl₂中の化合物8(1.5 g、7.8 mmol)、DMAP(2.36 g、0.78 mmol)およびEt₃N(95 mg、23.4 mmol)の攪拌溶液に、MsCl(1.8 g、15.62 mmol)を添加する。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次に、飽和水性NaHCO₃でクエンチし、水相をCHCl₃(30 mL x 3)で抽出する。有機相を一緒にし、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させる。有機相を減圧下で濃縮し、残渣をDMF(40 mL)で希釈し、NaN₃(1.65 g、23.4 mmol)を添加する。反応混合物を80 °Cで16 h攪拌する。水でクエンチし、EtOAc(100 mL x 3)で抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物9(1.64 g、96%収率)を得る。MS m/z (ESI): 219 [M+H]⁺ LCMS: M+1=219

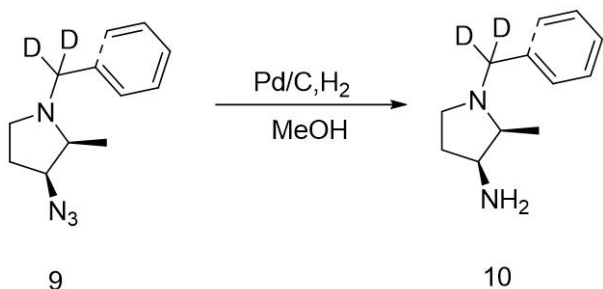
40

【0143】

化合物10:(2S,3S)-1-(ジジウテロ(フェニル)メチル)-2-メチルピロリジン-3-アミン

50

【化26】



10

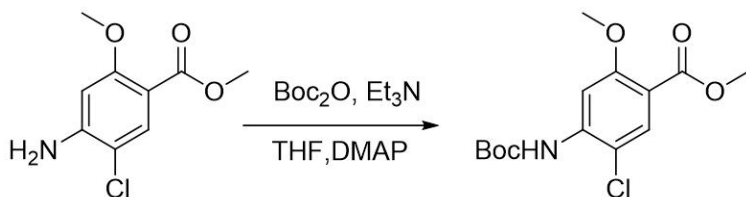
【0144】

MeOH(50mL)中の化合物9(1.64g、3mmol)および10% Pd/C(182mg)の混合物をH₂下で18時間攪拌する。反応混合物を濾過し、減圧下で溶媒を蒸発させて表題化合物10(1g、66%収率)を得る。MS m/z (ESI): 193 [M+H-56]⁺

【0145】

化合物11:メチル 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-クロロ-2-メトキシベンゾエート

【化27】



20

【0146】

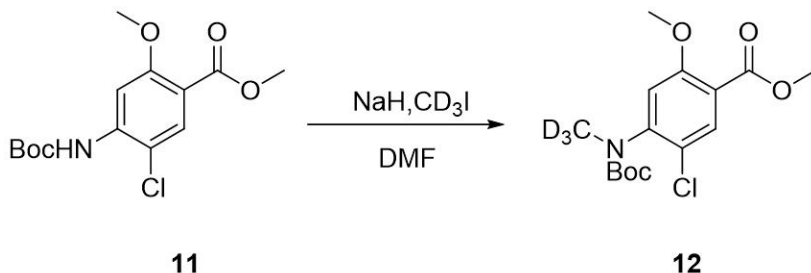
THF(175mL)中のメチル 4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンゾエート(5g、23.2mmol)、DMAP(1.4g、11.7mmol)およびトリエチルアミン(13.2mL)の混合物に、Boc₂O(5.6g、25.5mmol)を添加し、反応混合物を38℃で6h攪拌する。濃縮して残渣を得て、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりで精製して化合物11(4.4g、収率60%)を得る。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.71 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.49 (s, 9H). MS m/z (ESI): 316 [M+H-56]⁺

30

【0147】

化合物12:メチル 4-(tert-ブトキシカルボニル(トリジユウテロメチル)アミノ)-5-クロロ-2-メトキシベンゾエート

【化28】



40

【0148】

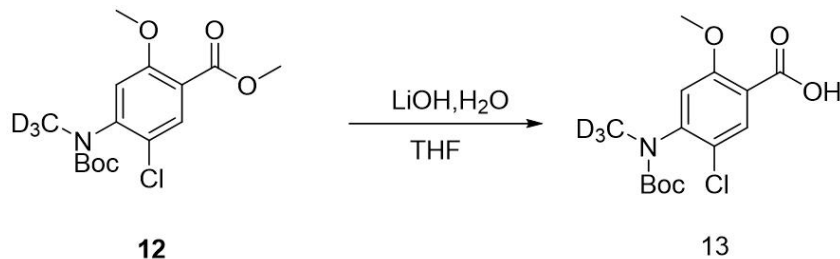
乾燥DMF(40mL)中の化合物11(1.96g、6.2mmol)の溶液にNaH(370mg、9.3mmol)を添加し、反応物を室温で30分間攪拌し、次に、CD₃I(1.8g、12.4mmol)を添加し、反応物を室温で3時間攪拌する。反応物を0℃に冷却し、飽和水性NH₄Clでクエンチ

50

する。EtOAc(100mL)で抽出し、有機相を水、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させる。有機相を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物12(2.02g、収率97.6%)を得る。NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.86 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.90 (s, 6H), 1.36 (s, 9H). MS m/z (ESI): 277 [M+H-56]⁺ 【0149】

化合物13:4-(tert-ブトキシカルボニル(triジユウテロメチル)アミノ)-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸

【化29】



10

【0150】

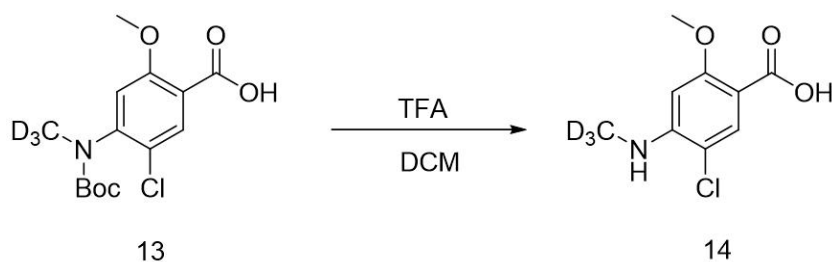
THF(65mL)および水(20mL)中の化合物12(1.68g、5.1mmol)の溶液に、LiOH・H₂O(844mg、20mmol)を添加し、混合物を12h撹拌する。反応物を1N HClでpH=3に酸性化し、次に、EtOAc(50mL×3)で抽出し、有機相を一緒にし、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させる。有機相を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物13(1.46g、収率90%)を得る。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.23 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). MS m/z (ESI): 263 [M+H-56]⁺

20

【0151】

化合物14:5-クロロ-2-メトキシ-4-(triジユウテロメチルアミノ)安息香酸

【化30】



30

【0152】

CH₂Cl₂(25mL)中の化合物13(1.44g、4.5mmol)およびTFA(12mL)の混合物を室温で1h撹拌する。反応混合物を濃縮して化合物14(0.73g、収率73.8%)を得る。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 7.61 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.83 (s, 3H). MS m/z (ESI): 219 [M+H]⁺

40

【0153】

A1:5-クロロ-N-((2S,3S)-1-(ジユウテロ(フェニル)メチル)-2-メチルピロリジン-3-イル)-2-メトキシ-4-(トリジユウテロメチルアミノ)ベンズアミド

50

【表 2】

表2.結合

| 測定 | D2S | D3 | D4 | 5-HT1A | 5-HT2A | 5-HT7A | D2L |
|--|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|------|
| ネモナプリド ^a (IC ₅₀ , nM) | 0.5 | 0.3 | 0.8 | 2.7 | 10 | 75.7 | 0.95 |
| ネモナプリド ^a (K _i , nM) | 0.1 | 0.2 | 0.4 | 1.4 | 2.3 | 53.2 | 0.01 |
| cis(S,S)ネモナ プリド ^b (IC ₅₀ , nM) | 0.5 | 0.6 | 6.5 | 53.4 | 13 | 167 | 0.09 |
| cis(S,S)ネモナ プリド ^b (K _i , nM) | 0.1 | 0.3 | 3.2 | 26.7 | 2.9 | 117 | 0.01 |
| Ex.1 (A1, S,S) (IC ₅₀ , nM) | 0.6 ^c (0.76,0.44) | 0.4 ^c (0.37,0.45) | 3.3 ^c (5.21,1.3) | 45.0 ^c (38.1,51.8) | 16.4 ^c (16.0,16.8) | 100 ^c (94.4,106) | 0.1 |
| Ex.1 (A1, S,S) (K _i , nM) | 0.1 | 0.2 | 1.6 | 22.5 | 3.7 | 74.4 | 0.01 |

a. (±)-cis-N-(1-ベンジル-2-メチルピロリジン-3-イル)-5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミド

b. N-[(2S,3S)-1-ベンジル-2-メチルピロリジン-3-イル]-5-クロロ-2-メトキシ-4-(メチルアミノ)ベンズアミド

c. 括弧内の数値の平均。

10

20

【0159】

実施例3-IPOne HTRF、cAMP HTRFおよびGTP Sアッセイを用いた、組換えヒトドーパミンおよびセロトニン受容体に対するアゴニストまたはアンタゴニストの活性 SPA ³⁵S-GTPγS実験を、膜調製物を用いて実施する。IP-OneおよびcAMP HTRFアッセイを、組換え細胞株を用いて実施する。受容体の受入番号、細胞背景、および参照化合物を表3に示す。

30

【0160】

【表 3】

表3

| 受容体 | 受入番号 | アッセイ | 細胞株 | 参照アゴニスト | 参照アンタゴニスト |
|--------|-------------|-------|--------|-----------|-----------|
| D2S | NP_057658.2 | cAMP | CHO-K1 | キンピロール | ハロペリドール |
| D3 | AAA73929.1 | GTP | CHO-K1 | ドーパミン | GR103691 |
| D4.4 | NP_000788.2 | cAMP | CHO-K1 | ドーパミン | スピペロン |
| 5-HT1A | NP_000515.2 | cAMP | CHO-K1 | 5-CT | 未試験 |
| 5-HT2A | NP_000612.1 | IPOne | CHO-K1 | α-Me-5-HT | ケタンセリン |
| 5-HT7A | NP_000863.1 | cAMP | CHO-K1 | 5-CT | リスペリドン |
| D2L | AAB26819.1 | cAMP | CHO-K1 | キンピロール | ハロペリドール |

40

【0161】

実施例1の化合物(A1)を、ヒトのドーパミンD2S、D2L、D3およびD4.4受容体にお

50

けるアンタゴニスト活性、ヒトのセロトニン5-HT1A受容体におけるアゴニスト活性、ヒトのセロトニン5-HT2A受容体におけるアゴニスト活性およびアンタゴニスト活性、ならびにヒトのセロトニン5-HT7A受容体におけるアンタゴニスト活性について試験する。結果は表4と表5に示す。

【 0 1 6 2 】

試験化合物のアゴニスト活性は、EC₁₀₀濃度における参照アゴニストの活性に対するパーセンテージで示す。試験化合物のアンタゴニスト活性は、そのEC₈₀濃度における参照アゴニスト活性の阻害のパーセンテージで示す。

【 0 1 6 3 】

【 表 4 】

10

表4.機能アッセイ

| 測定(IC ₅₀ , nM) | D2 (アンタゴニスト様式) | D3 (アンタゴニスト様式) | D4 (アンタゴニスト様式) | 5-HT1A (アゴニスト様式) EC ₅₀ | 5-HT2A (アゴニスト様式) EC ₅₀ | 5-HT2A (アンタゴニスト様式) EC ₅₀ | 5-HT7A (アンタゴニスト様式) |
|-----------------------------|--|---|--|---|--|--|-----------------------|
| ネモナプリド ^a | cAMP 0.3 (D2S) cAMP 0.08 (D2L) | GTP γ S 3.0 | cAMP 0.9 | cAMP 14.3 | IP-one 5.5 | IP-one 6.5 | - |
| cis(S,S)ネモナプリド ^b | cAMP 0.3(D2S) cAMP 0.09 (D2L) | GTP γ S 7.4 | cAMP 1.9 | cAMP >100 | IP-one 2.8 | IP-one 2.4 | - |
| Ex.1 (A1) | cAMP 1.1 ^c (1.93, 0.26) (D2S) cAMP 0.1 (D2L) | GTP γ S 2.4 ^c (2.01, 2.76) | cAMP 15.3 ^c (24.1, 6.58) | cAMP >3000 | IP-one 2.5 ^c (1.26, 5.20, 1.15) | IP-one 14.1 ^c (24, 4.26) | cAMP 2240 |

20

30

a. ((±)-cis-N-(1-ベンジル-2-メチルピロリジン-3-イル)-5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミド)

40

b. N-[(2S,3S)-1-ベンジル-2-メチルピロリジン-3-イル]-5-クロロ-2-メトキシ-4-(メチルアミノ)ベンズアミド

c. 括弧内の数値の平均。

【 0 1 6 4 】

50

【表 5】

表5

| 測定 ^a | D2 (アンタゴ ニスト様 式) | D3 (アンタゴ ニスト様 式) | D4 (アンタゴ ニスト様 式) | 5-HT1A (アゴニ スト様 式) | 5-HT2A (アゴニ スト様 式) | 5-HT2A (アンタゴニ スト様 式) | 5-HT7A (アンタゴニ スト様 式) |
|-------------------------------------|---|---|-------------------------------------|-----------------------------|--|--------------------------------------|-------------------------------|
| ネモナブ リド ^b | cAMP 97 (D2S) cAMP 86 (D2L) | GTP γ S 126 | cAMP 75 | cAMP 52 | IP-one 48 | IP-one 33 | - |
| cis(S,S)ネ モナブ リド ^c | cAMP 88 (D2S) cAMP 84 (D2L) | GTP γ S 117 | cAMP 67 | cAMP 17 | IP-one 29 | IP-one 52 | - |
| Ex.1 (A1) | cAMP 98 ^d (104,91) (D2S) cAMP 81 (D2L) | GTP γ S 129 ^d (135,123) | cAMP 89 ^d (103,75) | cAMP 0.6 | IP-one 27 ^d (43,19, 36,10) | IP-one 39 ^d (32,46) | - |

a. 最高濃度での最高の阻害%または最高の活性化%

b. ((±)-cis-N-(1-ベンジル-2-メチルピロリジン-3-イル)-5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミド)

c. N-[(2S,3S)-1-ベンジル-2-メチルピロリジン-3-イル]-5-クロロ-2-メトキシ-4-(メチルアミノ)ベンズアミド

d. 括弧内の数値の平均。

【0165】

上に示したように、実施例1の重水素化化合物は、D2 / D3 / D4アンタゴニストである。

【表 6】

表6.機能アッセイ

| Ex.1(A1)の測定 | 5-HT1A(アンタゴニストモード) | 5-HT2B(アンタゴニストモード) |
|-----------------------|--------------------|--------------------|
| EC ₅₀ (nM) | 1900 | 3.4 |
| E _{max} | 63% | 92% |

【0166】

実施例4-インビトロでの代謝

試験化合物は、プールしたヒト凍結保存肝細胞(男女混合)を用いて検討した。インキュ

10

20

30

40

50

ベーションは5 μ Mの初期濃度で行い、0分、60分、120分の時点でサンプリングを行う。サンプルはUPLC-QE-orbitrap-MSを用いて分析する。インキュベーション体積：48ウェルプレート中300 μ l。細胞数：100万生存可能細胞/ml。試験化合物：5 μ M(DMSO中のストック溶液)。インキュベーション培地：pH 7.4、Bioreclamation IVTインビトロKHB培地。振盪：600rpm。時点：0分、60分および120分(細胞ありと細胞なしの場合)。温度：37。サンプリング体積：60 μ l。インキュベーション中のDMSO含有量：0.5%。インキュベーションの終了：2倍体積の75%アセトニトリル。対照：ペラバミル消失率。

【0167】

肝細胞サンプルのサンプル調製：サンプルを室温で2272 \times gで20分間遠心分離し、UPLCプレートへピペットして分析する。

10

【0168】

データを図1および下表に示す。図1において、破線は細胞なしを示しており、実線は細胞ありを示している。

【表7】

表7

| 化合物 | インキュベーション | 0min、% | 60min、% | 120min、% |
|----------------|-----------|--------|---------|----------|
| 実施例1からの化合物(A1) | ヒト | 100 | 10 | 3 |
| | 緩衝液 | 100 | 88 | 80 |

20

【0169】

実施例5-インビボ薬物動態

A群の雄性Sprague-Dawley(SD)ラットに、試験化合物を0.5mg/kgおよび5mg/kg(N=3匹/用量レベル)で投与する(経口投与)。血液サンプルは投与後5分、10分、30分、1時間、2時間、4時間、8時間および24時間で採取する。24時間後に採血した後、脳組織を採取する前に動物に脳灌流を行う。

【0170】

B群の雄性Sprague-Dawley(SD)ラットに試験化合物を0.5mg/kgおよび5mg/kg(N=9匹/用量レベル)で投与(経口投与)する。指定された時点(1時間、4時間および8時間)で、各投与群から3匹の動物に採血を行い、脳灌流を行ってからサンプルを採取した。

30

【0171】

試験化合物は、実施例1の重水素化化合物(A1)である。

【0172】

ラットに、外科的に大腿動脈カテーテルを留置し、採血を行う。ラットのおおよその体重は250~350gである。水は自由摂取。経口投与前に一晩絶食。投与4時間後に餌摂取可能。

【0173】

投与製剤は、0.5%水性メチルセルロース(4000cps)に0.1%TweenTM80を加えたものであり、PO投与用である。調製したら、懸濁液をボルテックス/ホモジナイズし、投与まで攪拌を続ける。投与濃度：0.5mg/kg投与の場合は0.1mg/mLであり、5mg/kg投与の場合は1mg/mLである。投与経路：強制経口投与(oral gavage)。投与容量：5mL/kg。連続放血(Serial bleed)：各時点で200 μ L。末端放血(Terminal bleed)：500 μ L。

40

【0174】

血液サンプルは、投与後24時間までカリウムEDTA抗凝固剤を含むチューブで自動サンプリングシステムを介して得る。血漿は遠心分離により得て、採取後30分以内にドライアイスで凍結させる。各投与製剤のアリコートをとって、適切に希釈し、LC-MS/MSにより血漿サンプルと同時に分析する。

【0175】

50

血漿(血液サンプルから採取)と脳組織(ホモジナイズして処理したもの)をLC/MS/MSにより分析する。血漿は、サンプル採取後30分以内に遠心分離を介して血液から採取する。脳組織は、動物が灌流を受けて心血管系に残存する血液を除去した後に採取する。

【0176】

投与溶液、血漿(血液から採取)、および脳組織(ホモジナイズして処理したもの)は、分析まで-20℃で保存する。

【0177】

血漿サンプルを室温で解凍した後、内部標準物質を含む有機溶媒を添加してタンパク質を沈殿させる。

【0178】

脳サンプルを解凍し、水(3~4容量)中でホモジナイズし、LC/MS/MSによりホモジネートのアリコート进行分析する。

【0179】

結果を図2および3に示す。

【0180】

ラットにおいて、実施例1の化合物(A1)の、0.5mg/kgおよび5mg/kgの単回PO投与後の脳内エンリッチメントの延長を、血漿中レベルと比較してそれぞれ図2および図3に示す。各図では、平均脳内濃度(ng/ml)は破線で示されており、平均血漿中濃度(ng/ml)は実線で示されている。

【0181】

0.5mg/kgでの実施例1の化合物(A1)の血漿中半減期は約2時間である。血漿中濃度は減少するが、脳内濃度は投与後約4時間で最大に達する。

【0182】

実施例6-中枢性D₂受容体における受容体占有率の時間経過を決定するための膜調製におけるエキスポ放射性リガンド結合

この試験は、[³H]ラクロプリドおよびラット線条体膜を用いて、様々な時点(1時間、2時間、4時間、8時間および24時間)での実施例1の重水素化化合物(A1)、および陽性比較物であるオランザピン(10mg/kg、po)の経口投与後の中枢D₂受容体における受容体占有率を決定することである。放射能の定量には液体シンチレーションカウンティングを使用。

【0183】

動物

35匹の雄性Sprague-Dawleyラット。標準的なペレット飼料と濾過水は自由摂取可能。

【0184】

薬物処置

試験当日、動物に、ビヒクル、実施例1の重水素化化合物(A1)、オランザピン(10mg/kg、po)またはN-[(2S,3S)-1-ベンジル-2-メチルピロリジン-3-イル]-5-クロロ-2-メトキシ-4-(メチルアミノ)ベンズアミド(cis(S,S)ネモナプリド)(2.5mg/kg)のいずれかを経口投与する。ラットを、薬物投与1時間で(N=5匹)、2時間で(N=5匹)、4時間で(N=5匹)、8時間で(N=5匹)および24時間で(N=5匹)、またはビヒクルおよびオランザピン投与1時間後(ビヒクルはN=5匹、オランザピンはN=5匹)に犠牲にする。ビヒクルは0.5%メチルセルロースである。

【0185】

薬物動態

死後血液サンプル(約5ml)を心臓穿刺により取り、K/EDTAチューブに入れる。死後血液サンプルを静かに反転させ、遠心分離し(1900gを4分で5分間)、そして1mlの血漿を取ってPK決定を行う。血漿サンプルはすべて凍結させ、-80℃で保存する。

【0186】

全脳を取り出し、食塩水で洗浄し、プロット乾燥する。左線条体と右線条体を切開し、

10

20

30

40

50

重量を測定してからドライアイスで凍結させる。各半球の線条体は別々に凍結させる。組織はアルミニウムホイルに包み、袋に入れ、アッセイ当日まで-20 で保存する。

【0187】

[³H]ラクロプリド結合

ホモジネートの調製

線条体を、氷冷した50mM Tris、pH 7.4、120mM NaCl、5mM KCl、2mM CaCl₂、1mM MgCl₂および10μMパーズリン中で、組織/mlの湿重量6.25mgに相当する絞りばめホモジナイザーを用いて個別にホモジナイズし、直ちに結合アッセイに使用する。

【0188】

アッセイ

線条体ホモジネート(400μl、2.5mgの湿重量の組織/チューブに相当)を、50μlの1.6nM [³H]ラクロプリドおよび50μlのアッセイ緩衝液(全結合)または50μlの1μM(-)スルピリド(非特異的結合を定義する)とともに、23 で30分間インキュベートする。アッセイ緩衝液は50mM Tris、pH 7.4、120mM NaCl、5mM KCl、2mM CaCl₂、1mM MgCl₂および10μMパルズリンからなるもの。洗浄緩衝液は、50mM Tris、pH 7.4からなるもの。全結合測定用のチューブが2本、非特異的結合測定用のチューブが2本。

【0189】

膜結合放射能は、細胞採取器を用いて0.5%ポリエチレンイミン(PEI)に予め浸したフィルターを通して真空下で濾過することにより回収する。フィルターを氷冷緩衝液で迅速に洗浄し、液体シンチレーションカウンティングにより放射能を測定する。

【0190】

データ分析

特異的結合(dpm)の値は、各動物の平均総結合(dpm)から平均非特異的結合(dpm)を差し引くことにより得られる。

【0191】

結果を図4、6、8および9に示す。図4は、ラットにおいて、実施例1の化合物(A1)の、2.5mg/kgの用量で経口投与した場合のD2受容体占有率を示す。図6と比較すると、図4は、後に含まれるべきと判断され、図6のグラフに含まれる1時間の時点の1つのデータ点を除外している。

【0192】

図4の結果は、対照を0%(n=4~5)とした場合の平均受容体占有率で示している。データは平方根変換し、処理を因子とする一元配置分散分析により分析する。ビヒクルとの比較は、実施例1の重水素化化合物(A1)についてはウィリアムズの検定により、オランザピンについては多重t検定により行った。***p 0.001。

【0193】

図6は、実施例1の重水素化化合物(A1)が、N-[(2S,3S)-1-ベンジル-2-メチルピロリジン-3-イル]-5-クロロ-2-メトキシ-4-(メチルアミノ)ベンズアミド(cis(S,S)ネモナプリド)と比較して、4時間、8時間および24時間で、より高い受容体占有率レベルを有することを示している。

【0194】

N-[(2S,3S)-1-ベンジル-2-メチルピロリジン-3-イル]-5-クロロ-2-メトキシ-4-(メチルアミノ)ベンズアミド(cis(S,S)ネモナプリド)と実施例1の重水素化化合物(A1)との血漿中薬物動態を図8に示す。図8において、cis(S,S)ネモナプリドデータの平均データを実線で示しており、実施例1の重水素化化合物(A1)の平均データを破線で示している(各化合物2.5mg/kgの単回経口投与)。

【0195】

ラットにおいて、実施例1の化合物(A1)の、2.5mg/kgの単回経口投与後の脳内エンリッチメントおよび保持と血漿中濃度との比較は、図8と図9を比較するとわかる。

10

20

30

40

50

【0196】

実施例1の重水素化化合物(A1)は、N-[(2S,3S)-1-ベンジル-2-メチルピロリジン-3-イル]-5-クロロ-2-メトキシ-4-(メチルアミノ)ベンズアミド (cis (S,S) ネモナプリド)(図9参照)と比較して、脳内レベルが濃縮され、保持されている(各化合物2.5mg/kgを単回経口投与)

【0197】

さらに、上述したように、図6は、実施例1の重水素化化合物(A1)が、N-[(2S,3S)-1-ベンジル-2-メチルピロリジン-3-イル]-5-クロロ-2-メトキシ-4-(メチルアミノ)ベンズアミド(cis(S,S)ネモナプリド)と比較して、4時間、8時間および24時間で、より高い受容体占有率レベルを有することを示している。

10

【0198】

実施例7-タッチスクリーンに基づくラットの確率的報酬課題(Probabilistic Reward Task)

確率的報酬課題(PRT)は、視覚的識別方法論を用いて報酬への感受性(reward responsiveness)を定量化し、欠損の同定と薬剤誘発性改善の特徴を明らかにするものである。ラットの群は、タッチスクリーンに基づくPRTで訓練させ、非対称的な確率的偶発性に曝露させ、豊富な報酬刺激に対する反応傾向を生成する((Pizzagalli, D. et al., *Biological Psychiatry*, 2005, 57, 319-327; Kangas, B. et al., *Translational Psychiatry*, 2020, 10(1):285; Wooldridge, L. et al., *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2021, 24, 409-418)。次に、対象を、ビヒ

20

【0199】

方法

対象

本試験では、雄性Sprague Dawleyラットを使用。

装置

齧歯類触覚実験チャンバーの詳細および概略図は、Kangas, B. et al., *Behavioural Pharmacology*, 2017, 28, 623-629で確認できる。簡単に説明すると、特注のプレキシグラス製チャンバー(25x30x35cm)が、音・光減衰筐体(40x60x45cm)内に設置されている。17インチのタッチスクリーン(1739L, ELO TouchSystems, Menlo Park, CA)が筐体の右側内壁に設置されている。筐体の外側にある注入ポンプ(PHM-100-5, Med Associates, St. Albans, VT)を使用して、加糖練乳液を特注設計のアルミニウム製レセプタクルの浅いリザーバに送達する。レセプタクルはフロアバーから3cm上、左側内壁の中央に取り付けられている。タッチスクリーンと液剤リザーバは両方とも対象が容易にアクセスできる位置に設置する。タッチスクリーンの上に取り付けたスピーカーカバー(NQ576AT, Hewlett-Packard, Palo Alto, CA)を使用して、音声フィードバックを発する。すべての実験イベントとデータ収集は、E-Prime Professional 2.0(Psychology Software Tools, Inc.)でプログラム化する。

30

【0200】

手順

初期訓練

補正レスポンスシェーピング技術(Modified response-shaping technique)を使用して、タッチスクリーンに従事するようにラットを訓練させる(Kangas, B. et al., *Journal of Neuroscience Methods*, 2012, 209, 331-336)。黒い背景に5x5cmの青い正方形は、タッチスクリーンのさまざまな部分(左、右、中央)に表示され、ただし、下端は常にフロアバーより10cm上にある。そのためには、ラットが後ろ足を使ってスクリーンに近づき、前足でタッチスクリーン応答を行う必要がある。各応答は0.1mLの30%加糖練乳で強化され、送達は880msの黄色スクリーンフラッシュおよび440Hzトーンとペアにし、続いて5秒の試行間隔(ITI)ブラックアウト期間を続ける。応答が刺激提示後5秒未満の潜時で確実に観察された後、線長識別訓練(line-length discriminatio

40

50

n training)を開始。

【0201】

線長識別訓練

個別試験は、左右の応答ボックスの5cm上に白線を同時に示すことから始める。線の幅は常に7cmとするが、線の長さは30cmまたは15cmとし、100回の試験部分(各長さで50回試験)にわたって準ランダムで変化する。対象を白色の線の長さに応じて左または右の応答ボックスに回答することを学習させる(すなわち、長い線=左に回答、短い線=右に回答、またはその逆)。応答ボックスの指定は、対象間で相殺される。正確な回答は上記のように強化され、その後5秒間のITIが続くが、不正確な回答は直ちに5秒間のITIとなる。最初の識別訓練中に修正手順(Kangas, B. et al., Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 2008, 90, 103-112)を実施する、各不正確な試験を正確な回答が得られるまで繰り返し、そして、セッション全体の試験の反復回数が各試験タイプで5回未満になった時点で中止する。識別セッションは、両方の線長の精度が3連続セッションで75%を超えるまで、補正せずに継続させる。

10

【0202】

確率的報酬課題(Probabilistic Reward Task)

線長識別訓練に続いて、確率的強化スケジュールを導入した。ヒューマンタスクプロトコルに基づいて、3:1のrich/lean確率的スケジュールを、線長(例えば、長い線=rich選択肢)の1つに対する正確な回答の60%と、他の線長(例えば、短い線=lean代替)に対する正確な回答の20%と、が報酬を受けるように配置させた。rich/lean線割り当ては対象間で相殺され、各試験タイプの50試験が準ランダムシーケンスで提示される。これらの確率的偶発事象は、薬物試験開始前に5回の連続セッションにわたって評価する。

20

【0203】

PRT薬物試験

確率的偶発性を確立した後、すべての試験に対する正確な回答が強化される間欠性維持セッション、3:1(60%:20%)のrich/lean確率的偶発性が配置される対照セッション、および1週間に1回以下の薬物試験セッション(ピヒクルまたは実施例1の重水素化化合物(A1)(0.5mg/kg、1mg/kgまたは2.5mg/kg)の用量を、3:1(60%:20%)の確率的セッションの4~5時間前にそれを経口投与することによって試験する)、を含む急性薬物試験プロトコルを設ける。実施例1の重水素化化合物(A1)の用量を、ラテン方格設計を用いて、対象間で混合順序で試験する。ピヒクルおよび実施例1の重水素化化合物(A1)の全用量を全対象において試験する。

30

【0204】

データ分析

確率的偶発性の実施により、2つの主要な従属尺度である応答バイアスと課題弁別性が得られる。これらは、信号検出理論(Kangas, B. et al., Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 2008, 90, 103-112; Luc O. et al., Perspectives on Behavior Science, 2021, 44 (4), 517-540; McCarthy, D., Signal Detection: Mechanisms, Models, and Applications (eds Nevin, J. et al.), Behavioral Detection Theory: Some Implications for Applied Human Research, 1991 (Erlbaum, New Jersey))から導かれたlog bとlog dの式をそれぞれ用いて、richとleanの試験タイプにおける正確な回答と不正確な回答の数を調べることによって定量化できる。

40

【数1】

$$\log b = 0.5 * \log \left(\frac{(Rich_{\text{正確}} + 0.5) * (Lean_{\text{不正確}} + 0.5)}{(Rich_{\text{不正確}} + 0.5) * (Lean_{\text{正確}} + 0.5)} \right)$$

【数2】

50

$$\log d = 0.5 * \log \left(\frac{(Rich_{\text{正確}} + 0.5) * (Lean_{\text{正確}} + 0.5)}{(Rich_{\text{不正確}} + 0.5) * (Lean_{\text{不正確}} + 0.5)} \right) \leftarrow$$

【0205】

高いバイアス値は、rich試験で正確な応答が多く、lean試験で不正確な応答が多いことによって生じ、log b分子を増加させる。高い弁別性は、richとleanの両方の試験で正確な応答が多く、log d分子が増加することで生じるものである。(0.5は、対数変換が不可能になるような、ある試験タイプでエラーが発生しないケースを避けるために、すべてのパラメータに加えらる)。すべてのデータ(log b、log d、精度、反応時間)は、反復測定分散分析(ANOVA)の対象である。 10

【0206】

薬物

実施例1の重水素化化合物(A1)を0.5%メチルセルロース溶液に溶解する。薬物を実験セッションの4~5時間前に経口投与する。

【0207】

図5Aに示すように、実施例1の重水素化化合物(A1)の0.5mg/kgおよび1mg/kgの用量で、特に豊かな刺激に対する応答のバイアスがある。

【0208】

図5Aに示すように、実施例1の重水素化化合物(A1)を0.5mg/kgおよび1mg/kg投与すると、ビヒクル投与後のセッションと比較して、群平均log bが増加する。2.5 mg/kgの投与もまた、群平均の増加を生じるが、程度は小さい。 20

【0209】

図5Bに示すように、弁別性(log d)の値は、試験した用量ではビヒクルと同程度であった。PRTの文脈では、この比較指標は、上で詳述したlog bの増加が、単にタスク弁別性または全体的な精度の薬剤誘発性の低下によるものではないことを裏付けている。

【0210】

このデータは、低いD₂ ROを標的とするが高いD₂ ROを標的としない実施例1の重水素化化合物(A1)の用量が、報酬への感受性を有意に増加させることを示している。これは、タスク弁別性(log d)の減少なしに、応答バイアス(log b)の実質的な増加によって明らかにされる。対象内コントラスト(2次項)の一般線形モデル検定は、実施例1の重水素化化合物(A1)の用量応答関数にわたって統計的有意性をもたらした(F[1,7]=5.69 ; p=0.048)。log b値の対のt検定分析により、各用量関連効果の統計的有意性が確認された。対のt検定分析では、低用量はビヒクルと有意差があるが(0.5mg/kg : n=8、対のt検定p=0.006 ; Cohenのd=1.21、1mg/kg : n=8、対のt検定p=0.04 ; Cohenのd=0.75)、2.5mg/kgはビヒクルと有意差がない(n=8、対のt検定p=0.1 ; Cohenのd=0.5)。対数d値は、実施例1の重水素化化合物(A1)について試験したどの用量でも減少しない。 30

【0211】

試験した用量ではカタレプシーは観察されなかった。 40

【0212】

データは、低用量の実施例1の重水素化化合物(A1)より、錐体外路性副作用を誘発することなく、快感消失症を軽減し得ることを示している。

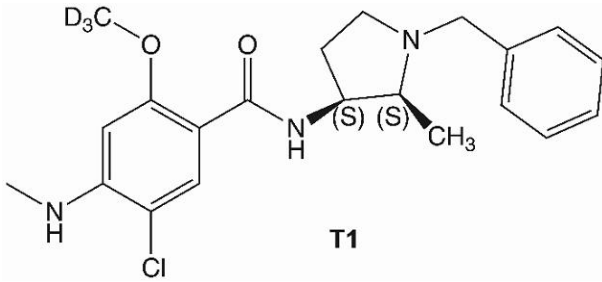
【0213】

データでは、D_{2/3}受容体の占有率が約40~60%である場合は抗快感消失作用が得られ、約65~80%である場合は抗精神病作用が得られ、80%を超える場合はカタレプシーが出現する、ことを示唆している。

【0214】

実施例8 50

【化32】



上記の化合物T1を、適切な重水素化断片を用いて実施例1と同様に合成する。T1の0.5 mg/kgおよび5 mg/kgの単回経口投与に対するラットにおけるインビボ薬物動態を、実施例5と同様に決定する。

10

【0215】

A群の雄性Sprague-Dawley(SD)ラットに、試験化合物を0.5 mg/kgおよび5 mg/kg (N=3匹/用量レベル)で投与(経口投与)。血液サンプルは投与後5分、10分、30分、1時間、2時間、4時間、8時間および24時間で採取する。24時間での採血後、動物に脳灌流を行ってから、脳組織を採取する。

【0216】

B群の雄性Sprague-Dawley(SD)ラットに、試験化合物を0.5 mg/kgおよび5 mg/kg (N=9匹/用量レベル)で投与(経口投与)。指定された時点(1時間、4時間および8時間)で、各投与群から3匹の動物に採血を行い、脳灌流を行ってからサンプルを採取する。

20

【0217】

試験化合物は上記のT1である。

投与製剤は、0.5%水性メチルセルロース(4000cps)に0.1%TweenTM80を加えた経口投与用製剤。投与濃度：0.5 mg/kg投与の場合は0.1 mg/mL、5 mg/kg投与の場合は1 mg/mL。投与容量：5 mL/kg。

【0218】

実施例1の重水素化化合物(A1)およびT1の薬物動態データを以下の表8および9に、図10~13に示す。実施例1の重水素化化合物(A1)のデータは実施例5のものである。

【0219】

30

【表8】

表8.血漿

| 用量(mg/kg) | 0.5 | | 5 | |
|--------------|------|------|------|------|
| 化合物 | T1 | A1 | T1 | A1 |
| Cmax(ng/mL) | 0.21 | 0.11 | 2.11 | 6.13 |
| Tmax(h) | 0.69 | 0.56 | 0.83 | 0.28 |
| AUC(ng·h/mL) | 0.58 | 0.31 | 6.62 | 9.41 |

40

【0220】

50

【表 9】

表9.脳

| 用量(mg/kg) | 0.5 | | 5 | |
|--------------|-------|-------|-------|--------|
| 化合物 | T1 | A1 | T1 | A1 |
| Cmax(ng/mL) | 0.77 | 1.06 | 7.99 | 13.47 |
| Tmax(h) | 4 | 4 | 1 | 4 |
| AUC(ng・h/mL) | 10.66 | 13.69 | 55.86 | 107.10 |
| 脳/血漿比 | 18.50 | 44.58 | 8.44 | 11.38 |

10

【0221】

実施例1の重水素化化合物(A1)の脳内AUCは、5mg/kgではT1より2倍高い。実施例1の重水素化化合物(A1)は、いずれの用量レベルにおいても、T1よりも優れた脳/血漿比を有する。図11は、8時間で、実施例1の化合物(A1)の脳内レベルは、より短時間で起こるT1の最高レベルの測定値と同様であることを示している。

【0222】

実施例9-条件付け回避反応

成体雄性Sprague Dawleyラットを使用する。リスペリドン(0.5mg/kg;Sigma Aldrich)を水中の10%DMSOに溶解し、試験の30分前に1mg/kgの投与量でi.p.注射する。実施例1の重水素化化合物(A1)(0.5mg/kg、2.5mg/kgおよび5mg/kg)を0.5%メチルセルロース水溶液で配合し、試験の4時間前に1mg/kgの投与容量で経口投与する。

20

【0223】

条件回避反応(CAR)試験は、抗精神病薬のための動物モデルスクリーニングである。

【0224】

Dunnettの事後分析(Dunnett's post hoc analysis)では、リスペリドン(0.5mg/kg)および実施例1の重水素化化合物(A1)(2.5mg/kgおよび5mg/kg)が、ピヒクルと比較して、回避反応の割合および数を有意に減少させることが明らかになっている。

【0225】

Dunnettの事後分析では、リスペリドン(0.5mg/kg)および実施例1の重水素化化合物(A1)(5mg/kg)は、ピヒクルと比較して脱出失敗を増加させることが明らかになっている。

30

【0226】

実施例1の重水素化化合物(A1)(2.5および5mg/kg)で急性処置したラットは、潜在的な抗精神病活性を示す回避反応および回避率の減少を示す。実施例1の重水素化化合物(A1)(5mg/kg)は、逃避失敗のわずかな増加を示す。

【0227】

実施例10-ヘッドシェイク反応(Headshake Response)

成体雄性Sprague Dawleyラットを使用する。実施例1の重水素化化合物(A1)(1mg/kg、5mg/kgおよび10mg/kg)を0.5%メチルセルロース溶液で配合し、試験の4時間前に1ml/kgの投与容量で経口(PO)投与する。DOI(3mg/kg)を食塩水に溶解し、1ml/kgを試験10分前に経口投与する。

40

【0228】

動物に、ピヒクル、DOI、または試験化合物を投与し、適切な前処置時間(DOIの場合は10分間、実施例1の重水素化化合物(A1)の場合は4時間)飼育ケージに戻し、その後、ビデオカメラを用いてヘッドシェイク(headshake)を10分間記録する。ヘッドシェイク反応は、頭を径方向運動素早くリズムカルに振るものである。データはANOVAによって分析し、必要に応じてポストホック分析を行う。

【0229】

Dunnettの事後分析では、ピヒクルと比較して、DOIはヘッドシェイクの数を有意に

50

増加させる。実施例1の重水素化化合物(A1)はいずれの用量でも、この測定に有意な影響を及ぼさなかった。

【0230】

実施例1の重水素化化合物(A1)(1mg/kg、5mg/kg、および10mg/kg)の急性経口投与は、ビヒクルと比較してヘッドシェイクの数の有意な増加を示さない。DOI(3mg/kg)は、ラットにおいて急性i.p.注射後にヘッドシェイク反応を有意に増加させる。

【0231】

実施例11-DOI誘発ヘッドシェイク反応

成体雄性Sprague Dawleyラットを使用する。実施例1の重水素化化合物(A1)(1mg/kg、5mg/kgおよび10mg/kg)を0.5%メチルセルロース溶液で配合し、試験の4時間前に1ml/kgの投与容量で経口(PO)投与する。DOI(3mg/kg)を食塩液に溶解し、1ml/kgの投与容量で(試験10分前に)IP投与する。ケタンセリン(1mg/kg)を食塩水に溶解し、DOIの30分前に1mg/kgの投与容量でIP注射する。

【0232】

動物に、ビヒクル、ケタンセリンまたは試験化合物を投与し、適切な前処置時間(実施例1の重水素化化合物(A1)は4時間、ケタンセリンは30分)飼育ケージに戻す。その後、ラットにDOIを注射し、DOI注射後10分間ヘッドシェイクをビデオカメラで記録する。ヘッドシェイク反応は、頭を放射状に素早くリズムカルに振るものである。データはANOVAにより分析し、必要に応じてポストホック分析を行う。

【0233】

Dunnettの後分析では、ビヒクルと比較して、DOIはヘッドシェイクの数を有意に増加させる。ケタンセリンおよび実施例1の重水素化化合物(A1)(5mg/kgおよび10mg/kg)は、DOI誘発ヘッドシェイク反応を低下させる。1mg/kgの実施例1の重水素化化合物(A1)は、DOI誘発ヘッドシェイク反応を減少させる有意でない傾向を示している(p=0.051、p<0.05の場合、効果は有意とみなされる)。

【0234】

実施例1の重水素化化合物(A1)(5mg/kgおよび10mg/kg)の急性経口投与は、ビヒクルと比較して、DOI誘発ヘッドシェイクを減少させる。実施例1の重水素化化合物(A1)は、DOI誘発ヘッドシェイク反応を減少させる傾向を示している。ケタンセリン(1mg/kg)もまた、急性i.p.注射後、DOI誘発ヘッドシェイク反応の数を減少させる。

【図面】

【図1】

【図2】

1/13

2/13

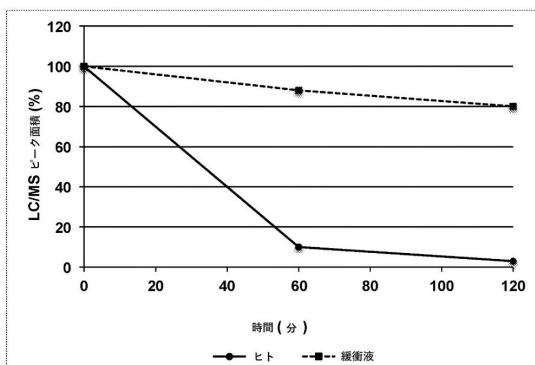


図1

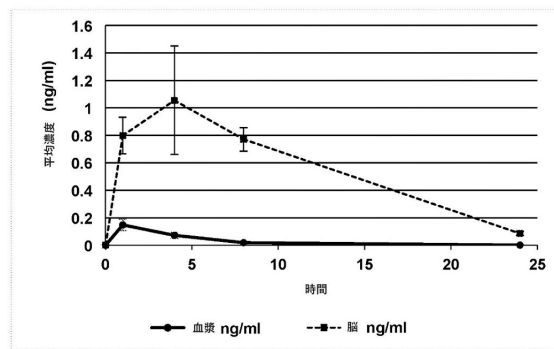


図2

10

20

30

40

50

【 図 3 】

3/13

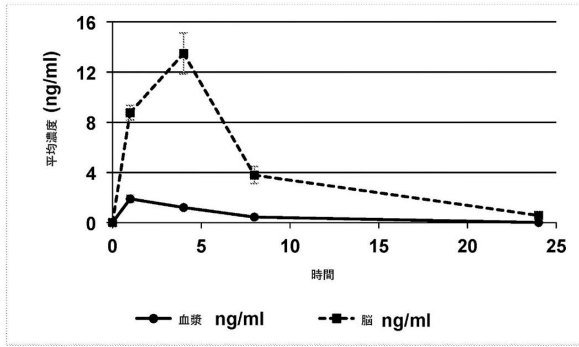


図 3

【 図 4 】

4/13

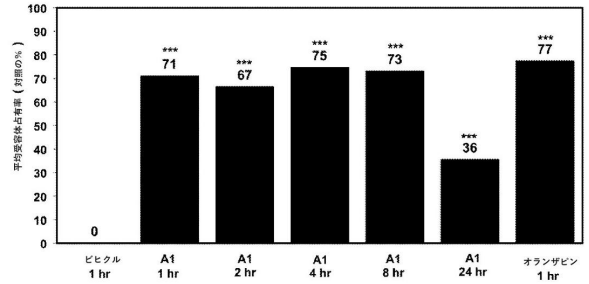


図 4

10

【 図 5 】

5/13

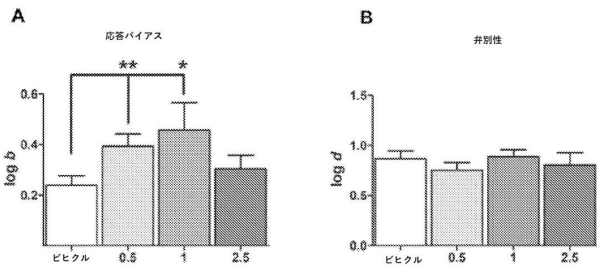


図 5

【 図 6 】

6/13

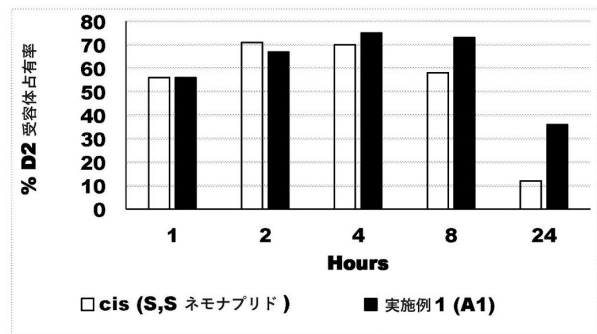


図 6

20

30

40

50

【 図 7 】

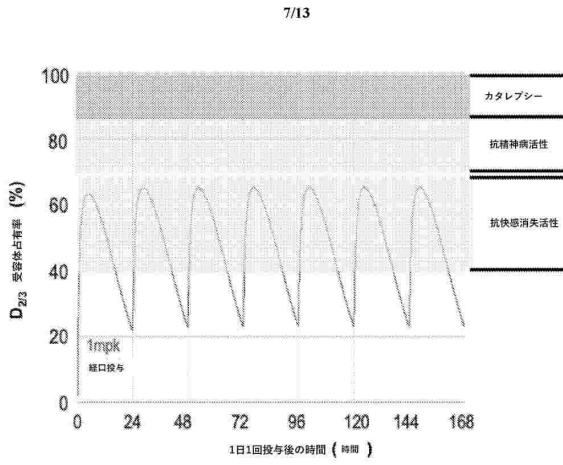


図 7

【 図 8 】

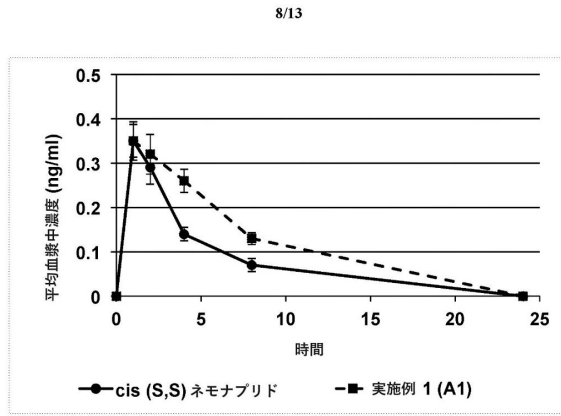


図 8

10

【 図 9 】

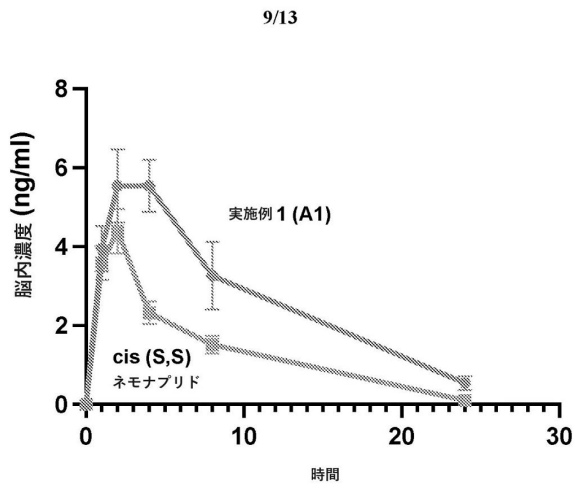


図 9

【 図 10 】

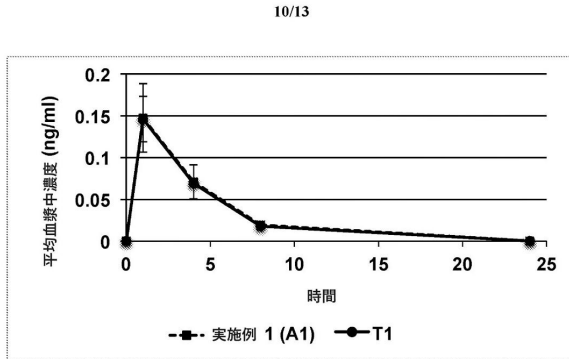


図 10

20

30

40

50

【 図 1 1 】

11/13

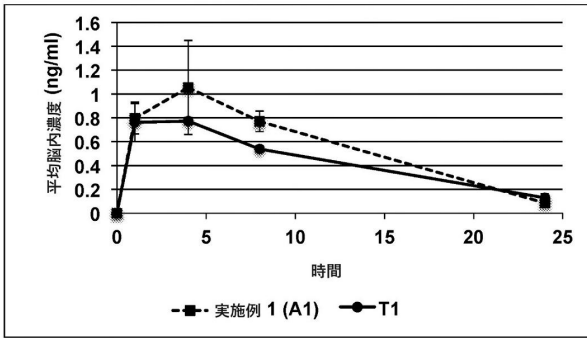


図 11

【 図 1 2 】

12/13

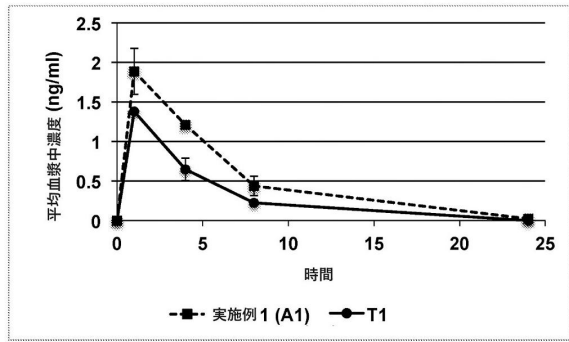


図 12

10

【 図 1 3 】

13/13

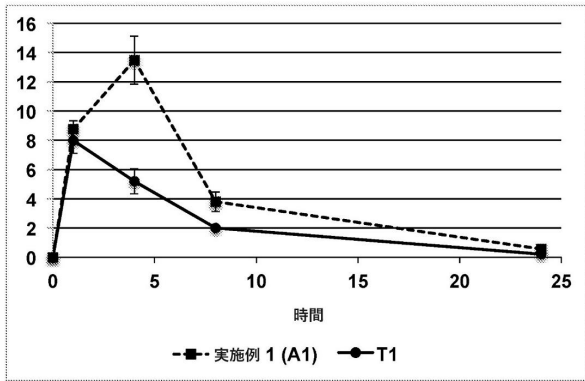


図 13

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/10055

| | | |
|--|---|---|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - INV. A61K 31/33, A61K 31/166, A61K 31/18 (2023.01) ADD. A61K 31/7056 (2023.01) CPC - INV. A61K 31/33, A61K 31/166, A61K 31/18 ADD. A61K 31/7056 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | 10 |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | PubChem CID 4452, create date, 25 March 2005, page 2 formula | 1-3 |
| A | Tung, "The Development of Deuterium-Containing Drugs", 2014, retrieved from chrome-extension://efaidnrhmmnnlbpcajpcgiciefndmkaj/https://www.concertpharma.com/wp-content/uploads/2014/12/IPT-0310.pdf | 1-3 |
| A | US 4,197,243 A (Murakami et al.) 08 April 1980 (08.04.1980) entire document | 1-3 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 03 March 2023 | | Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-size: 1.2em; font-weight: bold;">APR 28 2023</div> |
| Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300 | | Authorized officer <div style="text-align: center;">Karl Rodriguez</div> Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/10055

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. Claims Nos.: 4-20
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

30

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

40

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

| | | | | |
|---------|-------|-----------|---------|-------|
| A 6 1 P | 25/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/06 |
| A 6 1 P | 25/30 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/30 |
| A 6 1 K | 31/40 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/40 |

(32)優先日 令和4年5月23日(2022.5.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/394,565

(32)優先日 令和4年8月2日(2022.8.2)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/384,988

(32)優先日 令和4年11月25日(2022.11.25)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

イブ1 2 7 5 0、スウィート1 9 0、エンブレイル・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者 バノーバー, キンバリー

アメリカ合衆国9 2 1 3 0カリフォルニア州サンディエゴ、ハイ・ブラフ・ドライブ1 2 7 5 0、スウィート1 9 0、エンブレイル・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者 セラッツ, ジョルディ

アメリカ合衆国9 2 1 3 0カリフォルニア州サンディエゴ、ハイ・ブラフ・ドライブ1 2 7 5 0、スウィート1 9 0、エンブレイル・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者 スダルサン, ビクラム

アメリカ合衆国9 2 1 3 0カリフォルニア州サンディエゴ、ハイ・ブラフ・ドライブ1 2 7 5 0、スウィート1 9 0、エンブレイル・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者 ガービー, デイビッド

アメリカ合衆国9 2 1 3 0カリフォルニア州サンディエゴ、ハイ・ブラフ・ドライブ1 2 7 5 0、スウィート1 9 0、エンブレイル・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

Fターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA08
ZA12 ZA14 ZA18