

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-513295

(P2025-513295A)

(43)公表日 令和7年4月24日(2025.4.24)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 C	69/96 (2006.01)	C 0 7 C	69/96	Z	4 C 0 7 6
A 6 1 K	31/22 (2006.01)	A 6 1 K	31/22		4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/265 (2006.01)	A 6 1 K	31/265		4 C 2 0 6
A 6 1 K	31/255 (2006.01)	A 6 1 K	31/255		4 H 0 0 6
A 6 1 K	31/198 (2006.01)	A 6 1 K	31/198		4 H 0 5 0
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全121頁) 最終頁に続く
(21)出願番号 特願2024-561627(P2024-561627)		(71)出願人 522174100			
(86)(22)出願日 令和5年4月19日(2023.4.19)		ゼブラ 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10月17日(2024.10.17)		アメリカ合衆国 フロリダ 3 4 7 4 7 ,			
(86)国際出願番号 PCT/US2023/019097		セレブレーション, セレブレーション			
(87)国際公開番号 WO2023/205233		ブルバード 1 1 8 0 , スイート 1			
(87)国際公開日 令和5年10月26日(2023.10.26)		0 3			
(31)優先権主張番号 63/333,391		(74)代理人 100078282			
(32)優先日 令和4年4月21日(2022.4.21)		弁理士 山本 秀策			
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		(74)代理人 100113413			
(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		弁理士 森下 夏樹			
		(74)代理人 100181674			
		弁理士 飯田 貴敏			
		(74)代理人 100181641			
		弁理士 石川 大輔			
		最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 ガンマーヒドロキシブチラート送達化合物ならびにその作製および使用のためのプロセス

(57)【要約】

式 I の構造を有する化学修飾されたガンマーヒドロキシブチラート (GHB) を含む化合物およびかかる化合物の塩 (GHB 送達化合物およびこれらの塩) を開示する。少なくとも 1 つの GHB 送達化合物、またはその塩を含む組成物、かかる化合物を作製する方法、ならびにかかる GHB 送達化合物および組成物を使用する方法も開示する。処置方法も開示する。本技術の別の態様は、治療有効量の本開示の GHB 送達化合物またはその薬学的に許容され得る塩 (前述の化合物は、単位剤形中に存在する) のうちのいずれか 1 つおよびその使用説明書を含む少なくとも 1 つのキットである。

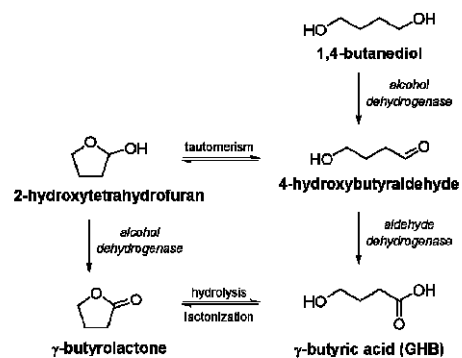
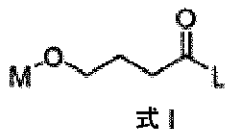
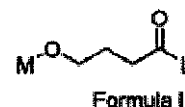


FIG. 1

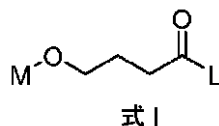


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 7 7】



(式中、L は、ヒドロキシル、ガンマーヒドロキシブチラート、ガンマーアミノ酪酸、1, 4-ブタンジオール、2-ヒドロキシテトラヒドロフラン、ホスファート、スルファート、スルファマート、アルケニル、アルケニルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルアンモニウム、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、アルキニルアミノカルボニル、アミノ酸、ペプチド、これらの塩、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され；

M は、水素、ガンマーヒドロキシブチラート、ガンマーアミノ酪酸、1, 4-ブタンジオール、2-ヒドロキシテトラヒドロフラン、糖アルコール、エチレングリコール、グリセロール、エリスリトール、トレイトール、アラビトール、キシリトール、リビトール、マンニトール、ソルビトール、ガラクトール、フシトール、イジトール、イノシトール、ボレミトール、イソマルト、ラクチトール、マルトトリイトール、マルトテトライトール、ポリグリシトール、ホスファート、スルファート、スルファマート、アルケニル、アルケニルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルアンモニウム、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、アルキニルアミノカルボニル、アミン、アミノ、アミノカルボニル、アンモニウム、アリール、置換アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールアルキニル、アリールアミノ、アリールアミノカルボニル、アリールアンモニウム、アリールアゾ、アリールカルボニル、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルオキシ、アリールシクロアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニル、アリールスルホニルアミノ、アリールチオ、アリールチオアルキル、シアノ、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、カルボキシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ニトロ、ポリシクロアルケニル、ポリシクロアルケニルアルキル、ポリシクロアルキル、ポリシクロアルキルアルキル、ポリエチレングリコール、チオール、アミノ酸、ペプチド、これらの塩、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される) の構造を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

前記アミノ酸が、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、およびこれらの塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物

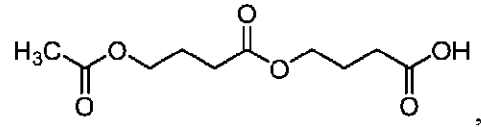
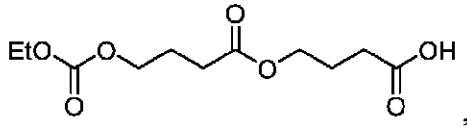
【請求項 3】

前記ペプチドが、ジペプチドまたはトリペプチドである、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

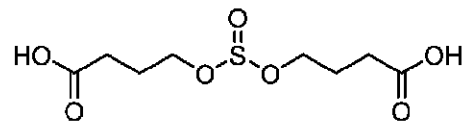
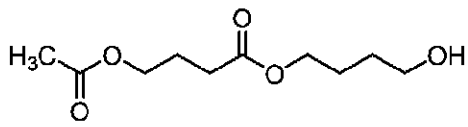
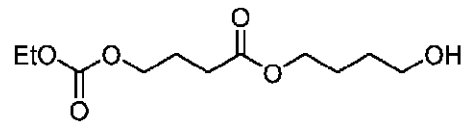
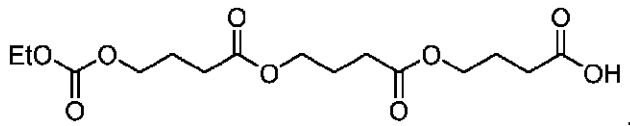
前記化合物が、

【化 7 8】

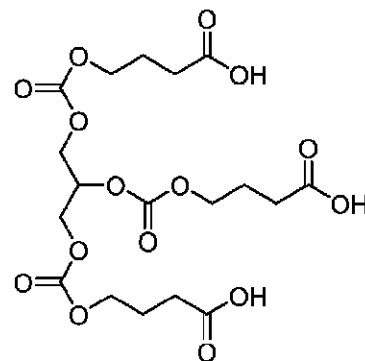
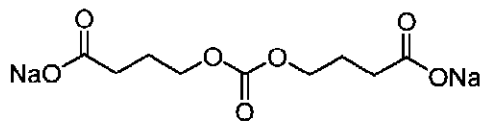
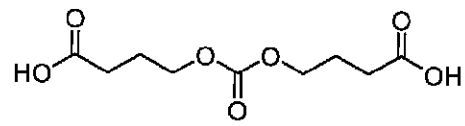
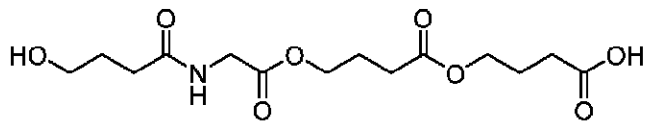


10

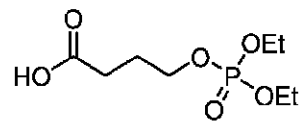
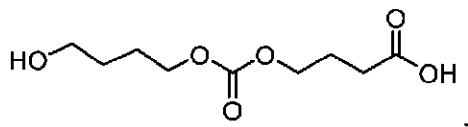
【化 7 9】



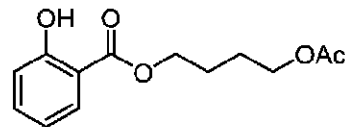
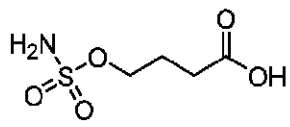
20



30

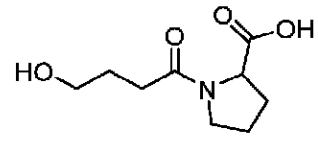
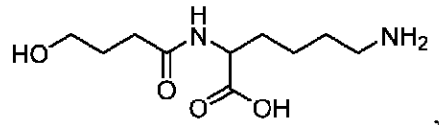
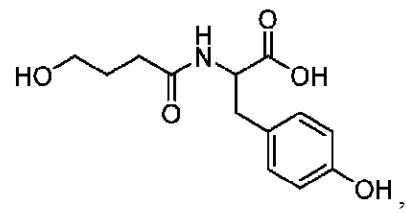
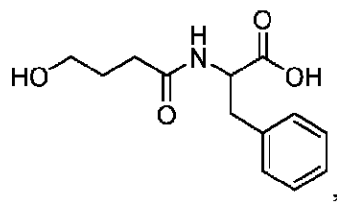


40

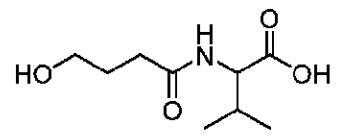
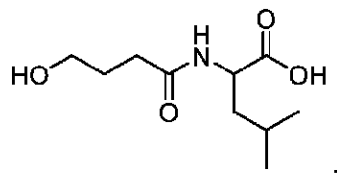


50

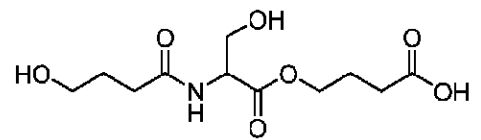
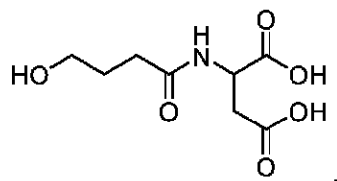
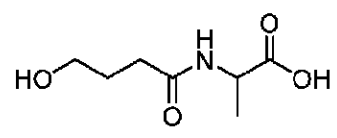
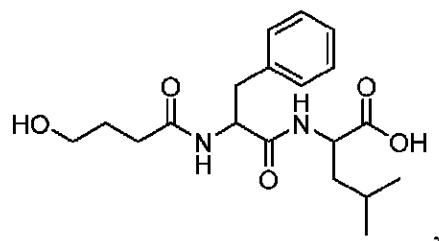
【化 8 0】



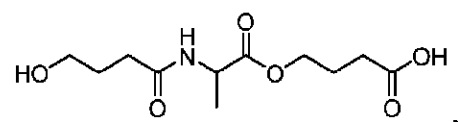
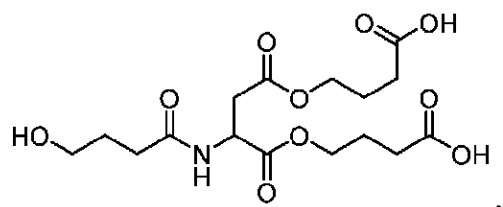
10



20

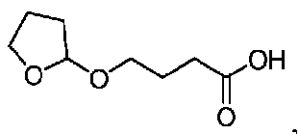


30

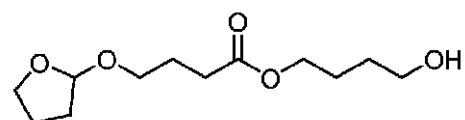


40

【化 8 1】



および



からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

請求項 1 ～ 4 に記載の化合物または前記化合物の薬学的に許容され得る塩を含む組成物

50

であって、前記薬学的に許容され得る塩が、アセタート、L-アスパルタート、ベシラート、ビカルボナート、カルボナート、D-カムシラート、L-カムシラート、シトラート、エジシラート、ホルマート、フマラート、グルコナート、ヒドロブロミド／ブロミド、ヒドロクロリド／クロリド、D-ラクタート、L-ラクタート、D, L-ラクタート、D, L-マラート、L-マラート、メシラート、パモアート、ホスファート、スクシナート、スルファート、ビスルファート、D-タルトラート、L-タルトラート、D, L-タルトラート、メソ-タルトラート、ベンゾアート、グルセプタート、D-グルクロナート、ヒベンザート、イセチオナート、マロナート、メチルスルファート、2-ナプシラート、ニコチナート、ニトラート、オクタート、ステアラート、トシラート、チオシアナート、アセフィリナート、アセツラート、アミノサリチラート、アスコルバート、ボラート、ブチラート、カンホラート、カンホカルボナート、デカノアート、ヘキサノアート、コラート、シピオナート、ジクロロアセタート、エデンタート、エチルスルファート、フラート、フシダート、ガラクタラート、ガラクトロナート、ガラート、ゲンチサート、グルタマート、グルタラート、グリセロホスファート、ヘプタノアート、ヒドロキシベンゾアート、ヒップラート、フェニルプロピオナート、ヨージド、キシナホアート、ラクトビオナート、ラウラート、マレアート、マンデラート、メタンスルホナート、ミリスタート、ナパジシラート、オレアート、オキサラート、パルミタート、ピクラート、ピバラート、プロピオナート、ピロホスファート、サリチラート、サリチルスルファート、スルホサリチラート、タンナート、テレフタラート、チオサリチラート、トリプロフェナート、バレラート、バルプロアート、アジパート、4-アセトアミドベンゾアート、カムシラート、オクタノアート、エストラート、エシラート、グリコラート、チオシアナート、ウンデシレナート、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム、リチウム、コリナート、リシニウム、アンモニウム、トロエタミン、およびこれらの混合物からなる群から選択される、組成物。

10

20

30

40

50

【請求項6】

睡眠障害または睡眠症候群の予防または処置を必要とする被験体における睡眠障害または睡眠症候群を予防または処置する方法であって、請求項5に記載の組成物を含む組成物を前記被験体に投与する工程を含む、方法。

【請求項7】

前記睡眠障害が、神経変性疾患または障害の徴候であり、そして／あるいは、薬剤または治療化合物を用いた神経変性疾患または障害の処置の副作用であり、前記神経変性疾患または障害が、パーキンソン病、原発性パーキンソニズム、振戦麻痺、および特発性パーキンソニズムからなる群から選択される、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

前記組成物が、アマンタジン、アプリンドル、アポモルヒネ、ベンズトロピン、ブロモクリプチン、カルビドパ、エンタカポン、フェノルドパム、イストラデフィリン、レボドパ（レドパ）、オピカポン、プラミベキソール、ラサギリン、ロピニロール、ロチゴチン、サフィナミド、トルカポン、トリヘキシフェニジル、アンフェタミン、アルモダフィニル、カフェイン、マジンドール、メチルフェニデート、モダフィニル、ピトリサント、レボキセチン、サメリサント、セルデクスメチルフェニデート、ソルリアムフェトル、またはこれらの組み合わせをさらに含む、請求項6～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

前記睡眠障害が、中枢性睡眠過剰障害、閉塞性睡眠時無呼吸、または交替勤務障害に関連する過剰な日中の眠気であり、前記中枢性睡眠過剰障害が、ナルコレプシー1型（カタプレキシーを伴う）、ナルコレプシー2型、特発性過眠症、クライネーレヴィン症候群、病状に起因する過眠症、薬剤または物質に起因する過眠症、精神状態に起因する過眠症、および不十分睡眠症候群からなる群から選択される、請求項6～8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

前記組成物が、1またはそれを超える添加剤をさらに含み、前記添加剤が、接着防止剤

、結合剤、コーティング、崩壊剤、充填剤、香味料、染料、色素、流動促進剤、滑沢剤、防腐剤、収着剤、甘味料、これらの誘導体、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 5 に記載の組成物または請求項 6 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 1】

前記組成物が、1 日に約 1 ～ 2 回である投与レジメンを有する、請求項 5 に記載の組成物または請求項 6 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記組成物が、1 日に約 1 回である投与レジメンを有し、前記組成物が、ヒトまたは動物の被験体に経口投与される、請求項 5 に記載の組成物または請求項 6 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 1 3】

治療有効量の請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および使用説明書を含むキットであって、前記化合物が単位剤形中に存在し、さらに、前記単位剤形が、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸濁剤、スラリー剤、サシェ剤、口腔錠、および坐剤からなる群から選択される、キット。

【請求項 1 4】

前記キットが、さらなる治療化合物をさらに含み、前記さらなる治療化合物が、アマンタジン、アブリンドル、アボモルヒネ、ベンズトロピン、プロモクリプチン、カルビドパ、エンタカボン、フェノルドパム、イストラデフィリン、レボドパ（リードパ）、オピカボン、プラミベキソール、ラサギリン、ロビニロール、ロチゴチン、サフィナミド、トルカボン、トリヘキシフェニジル、アンフェタミン、アルモダフィニル、カフェイン、マジンドール、メチルフェニデート、モダフィニル、ピトリサント、レボキセチン、サメリサント、セルデクスメチルフェニデート、ソルリアムフェトル、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 3 に記載のキット。

20

【請求項 1 5】

前記さらなる治療化合物が単位剤形中に存在し、前記単位剤形が、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸濁剤、スラリー剤、サシェ剤、口腔錠、および坐剤からなる群から選択される、請求項 1 4 に記載のキット。

30

【請求項 1 6】

請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物が液体剤形中に存在し、前記さらなる治療化合物が経口散剤形態またはサシェ形態中に存在する、請求項 1 5 に記載のキット。

【請求項 1 7】

前記さらなる治療化合物が、投与前に前記化合物の液体剤形に添加される、請求項 1 6 に記載のキット。

【請求項 1 8】

治療有効用量の請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む経口製剤。

40

【請求項 1 9】

前記経口製剤が、1 またはそれを超える添加剤をさらに含み、前記添加剤が、接着防止剤、結合剤、コーティング、崩壊剤、充填剤、香味料、染料、色素、流動促進剤、滑沢剤、防腐剤、収着剤、甘味料、これらの誘導体、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 8 に記載の経口製剤。

【請求項 2 0】

前記治療有効用量が単位剤形中に存在し、前記単位剤形が、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸

50

濁剤、スラリー剤、サシェ剤、および口腔錠からなる群から選択される、請求項 18 または請求項 19 に記載の経口製剤。

【請求項 21】

前記経口製剤が、1日に約1～2回である投与レジメンを有する、請求項 18～20 のいずれか1項に記載の経口製剤。

【請求項 22】

前記経口製剤が、1日に約1回である投与レジメンを有し、前記経口製剤は、ヒトまたは動物の被験体に経口投与される、請求項 18～21 のいずれか1項に記載の経口製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2022年4月21日出願の米国仮特許出願第63／333,391号（その全体が本明細書中で参考として援用される）の利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

背景

ガンマーヒドロキシブチラート（またはγ-ヒドロキシブチラート「GHB」）は、速効性のCNS（中枢神経系）抑制剤であり、天然に存在する神経伝達物質である。GHBの薬学的な塩（ナトリウムオキシバート（XYREM（登録商標））、ならびにカルシウム、マグネシウム、カリウム、およびナトリウムオキシバートの混合物（XYWAV（登録商標））を含む）が、ナルコレプシーおよび特発性過眠症の処置について米国FDAによって承認されている。

20

いかなる特定の理論に拘束されることも望まないが、これらの薬学的調製物は、主に、鎮静作用を生じ、睡眠の定着性が改善され、それによる、より良い夜間の休憩および日中の眠気の軽減によって作用すると考えられる。しかしながら、薬物動態および経口生物学的利用能が最適以下であることに一部起因して、高用量の薬物が必要である。したがって、現在承認されている薬物は、2つの用量に分割された薬物を患者が投与する必要がある。第1の用量は就寝時に服用し、第2の用量は、典型的には、約2.5～約4時間後に服用する。結果として、薬物動態学が改善された（例えば、より高い経口生物学的利用能および／またはより長い作用の持続時間を含む）処置の選択肢が必要である。

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

概要

本技術は、ヒトまたは動物の被験体にGHBを送達する1またはそれを超える化合物を提供する。いくつかの態様では、これらの化合物は、ナトリウムオキシバート（NaGHB）と比較したとき、生物学的利用能（bioavailability）が増大したか、作用持続時間が長かったか、あるいはその両方であった。他の態様では、その改善された生物学的利用能（bioavailability）に基づいて、本技術の化合物を、NaGHBと比較した場合に治療的に等価なより低いモル用量でヒトまたは動物の被験体に投与することができる。これらのGHB送達化合物は、ガンマーヒドロキシブチラートのプロドラッグまたは前駆体、かかる化合物の塩、およびこれらの組み合わせである。いくつかの態様では、本発明の／本明細書中に記載の技術のGHBのプロドラッグ、2-ヒドロキシテトラヒドロフラン（2-OH-THF）、および1,4-ブタンジオール（BD）は、NaGHBと比較して、類似するか改良されたGHBの経口生物学的利用能、GHBの類似しているか長期の放出、および／またはより少ないかゼロのナトリウム含有量を提供する。意図されるように投与したとき、本明細書中に記載され、特許請求の範囲に記載の技術の化合物は、ヒトまたは動物の被験体中のGHBの治療血漿濃度を提供する。

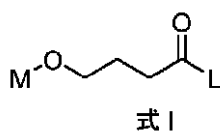
40

【0004】

50

本技術の少なくとも 1 つの態様では、式 I :

【化 1】



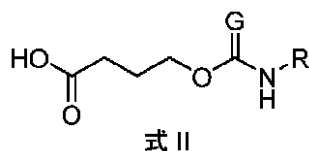
【0005】

(式中、L は、ヒドロキシル、ガンマーヒドロキシブチラート、ガンマーアミノ酪酸、1, 4-ブタンジオール、2-ヒドロキシテトラヒドロフラン、ホスファート、スルファート、スルファマート、アルケニル、アルケニルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルアンモニウム、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、アルキニルアミノカルボニル、アミノ酸、ペプチド、これらの塩、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され；M は、水素、ガンマーヒドロキシブチラート、ガンマーアミノ酪酸、1, 4-ブタンジオール、2-ヒドロキシテトラヒドロフラン、糖アルコール、エチレングリコール、グリセロール、エリスリトール、トレイトール、アラビトール、キシリトール、リビトール、マンニトール、ソルビトール、ガラクトール、フシトール、イジトール、イノシトール、ボレミトール、イソマルト、ラクチトール、マルトトリイトール (maltotriitol)、マルトテトライトール、ポリグリシトール、ホスファート、スルファート、スルファマート、アルケニル、アルケニルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルアンモニウム、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、アルキニルアミノカルボニル、アミン、アミノ、アミノカルボニル、アンモニウム、アリール、置換アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールアルキニル、アリールアミノ、アリールアミノカルボニル、アリールアンモニウム、アリールアゾ、アリールカルボニル、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルオキシ、アリールシクロアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニル、アリールスルホニルアミノ、アリールチオ、アリールチオアルキル、シアノ、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、カルボキシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ニトロ、ポリシクロアルケニル、ポリシクロアルケニルアルキル、ポリシクロアルキル、ポリシクロアルキルアルキル、ポリエチレングリコール、チオール、アミノ酸、ペプチド、これらの塩、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される) に示す構造を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0006】

本技術の他の態様は、式 II :

【化 2】



10

20

30

40

50

【 0 0 0 7 】

(式中、GはSまたはOであり、Rは、

【化3】

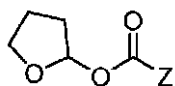


、水素、アルケニル、アルケニルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルアンモニウム、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、アルキニルアミノカルボニル、アミン、アミノ、アミノカルボニル、アンモニウム、アリール、置換アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールアルキニル、アリールアミノ、アリールアミノカルボニル、アリールアンモニウム、アリールアゾ、アリールカルボニル、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルオキシ、アリールシクロアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニル、アリールスルホニルアミノ、アリールチオ、アリールチオアルキル、シアノ、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、カルボキシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ヒドロキシ、ニトロ、ポリシクロアルケニル、ポリシクロアルケニルアルキル、ポリシクロアルキル、ポリシクロアルキルアルキル、ポリエチレングリコール、チオール、アミノ酸、ペプチド、これらの塩、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され；R¹は、アミノ酸またはペプチド（例えば、ジペプチドまたはトリペプチド）である）に示す構造を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【 0 0 0 8 】

本技術の別の態様は、式 I I I :

【化4】



式 III

【 0 0 0 9 】

(式中、Zは、ガンマーヒドロキシブチラート、ガンマーアミノ酪酸、1,4-ブタンジオール、2-ヒドロキシテトラヒドロフラン、アルケニル、アルケニルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルアンモニウム、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、アルキニルアミノカルボニル、アミン、アミノ、アミノカルボニル、アンモニウム、アリール、置換アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールアルキニル、アリールアミノ、アリールアミノカルボニル、アリールアンモニウム、アリールアゾ、アリールカルボニル、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルオキシ、アリールシクロアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニル、アリールスルホニルアミノ、アリールチオ、アリールチオアルキル、シアノ、シクロアルケニル

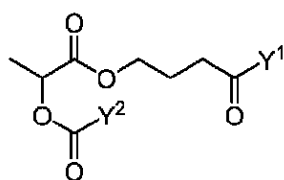
ル、シクロアルケニルアルキル、カルボキシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ジカルボン酸、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ヒドロキシ、ニトロ、ポリシクロアルケニル、ポリシクロアルケニルアルキル、ポリシクロアルキル、ポリシクロアルキルアルキル、ポリエチレングリコール、チオール、アミノ酸、ペプチド、これらの塩、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される) の構造を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

10

【0010】

本技術の別の態様は、式IV:

【化5】



式IV

20

【0011】

(式中、Y¹ および Y² は、ヒドロキシル、ガンマーヒドロキシブチラート、ガンマーアミノ酪酸、1, 4-ブタンジオール、2-ヒドロキシテトラヒドロフラン、アルケニル、アルケニルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルアンモニウム、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、アルキニルアミノカルボニル、アミン、アミノ、アミノカルボニル、アンモニウム、アリール、置換アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールアルキニル、アリールアミノ、アリールアミノカルボニル、アリールアンモニウム、アリールアゾ、アリールカルボニル、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルオキシ、アリールシクロアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニル、アリールスルホニルアミノ、アリールチオ、アリールチオアルキル、シアノ、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、カルボキシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ニトロ、ポリシクロアルケニル、ポリシクロアルケニルアルキル、ポリシクロアルキル、ポリシクロアルキルアルキル、ポリエチレングリコール、チオール、アミノ酸、ペプチド、これらの塩、およびこれらの組み合わせからなる群から独立して選択される) の構造を有する化合物を含む。

30

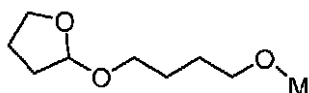
40

【0012】

本技術の別の態様は、式V:

50

【化 6】



式 V

【 0 0 1 3】

(式中、Mは、水素、1,4-ブタンジオール、2-ヒドロキシテトラヒドロフラン、ガンマーヒドロキシブチラート、糖アルコール、エチレングリコール、グリセロール、エリスリトール、トレイトール、アラビトール、キシリトール、リビトール、マンニトール、ソルビトール、ガラクトール、フシトール、イジトール、イノシトール、ボレミトール、イソマルト、ラクチトール、マルトトリイトール、マルトテトライトール、ポリグリシトール、ガンマーアミノ酪酸、ホスファート、スルファート、スルファマート、アルケニル、アルケニルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルアンモニウム、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、アルキニルアミノカルボニル、アミン、アミノ、アミノカルボニル、アンモニウム、アリール、置換アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールアルキニル、アリールアミノ、アリールアミノカルボニル、アリールアンモニウム、アリールアゾ、アリールカルボニル、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルオキシ、アリールシクロアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニル、アリールスルホニルアミノ、アリールチオ、アリールチオアルキル、シアノ、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、カルボキシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ニトロ、ポリシクロアルケニル、ポリシクロアルケニルアルキル、ポリシクロアルキル、ポリシクロアルキルアルキル、ポリエチレングリコール、チオール、アミノ酸、ペプチド、これらの塩、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される)の構造を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【 0 0 1 4】

本明細書中に記載の技術のいくつかの態様では、式I～V中のアミノ酸は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、および／またはこれらの塩からなる群から選択される。いくつかの態様では、ペプチドは、ジペプチドまたはトリペプチドであり得る。

【 0 0 1 5】

いくつかの態様では、式Iの構造を有する本明細書中に記載の技術の少なくとも1つの化合物は、

10

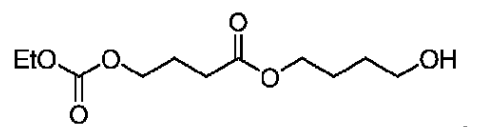
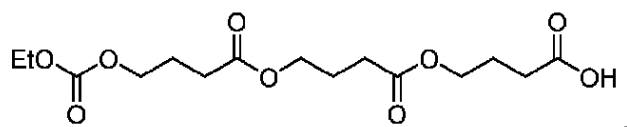
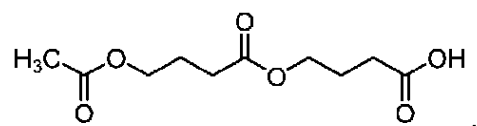
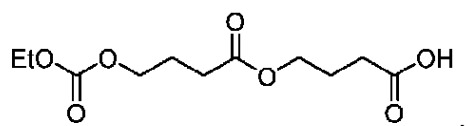
20

30

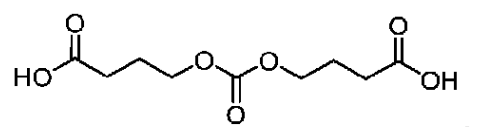
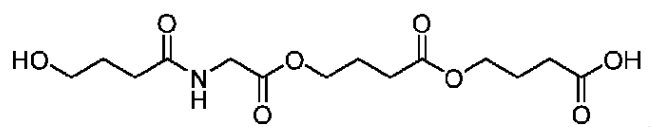
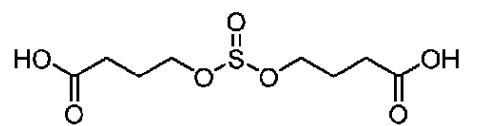
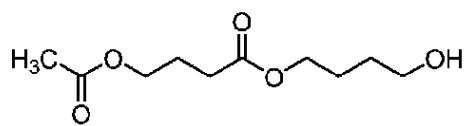
40

50

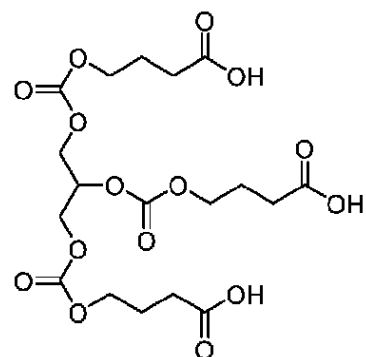
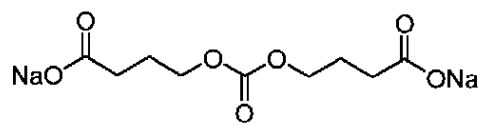
【化 7】



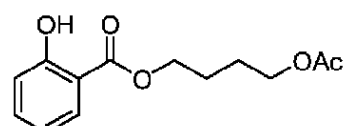
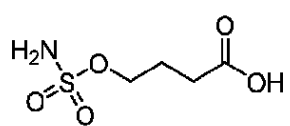
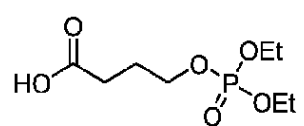
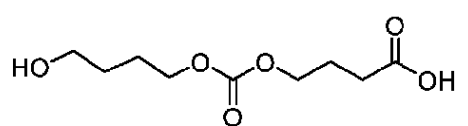
10



20



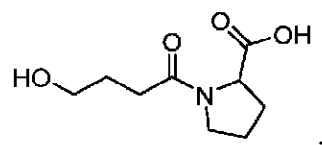
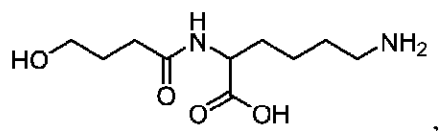
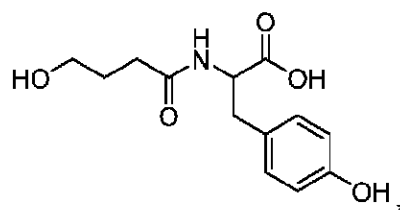
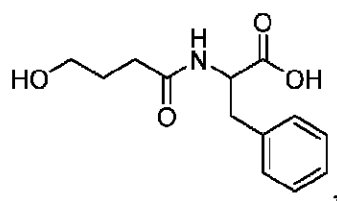
30



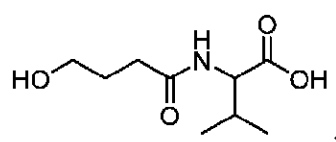
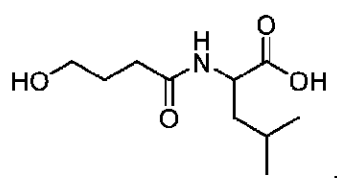
40

50

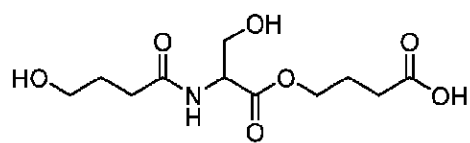
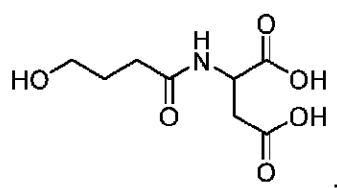
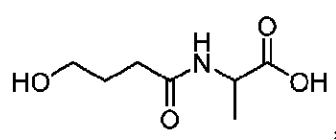
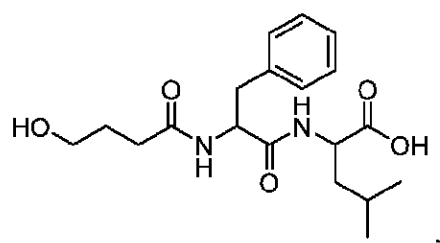
【化 8】



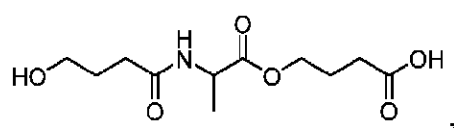
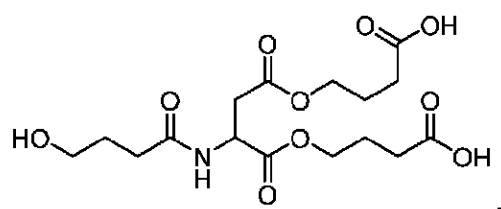
10



20

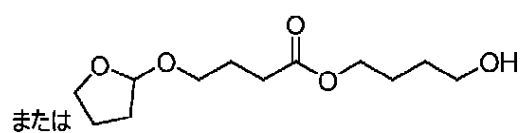
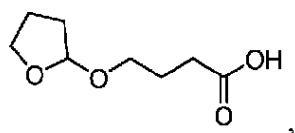


30



40

【化 9】



または

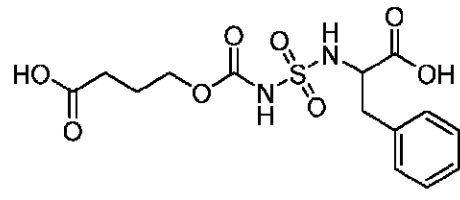
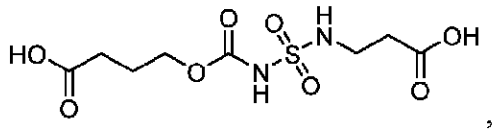
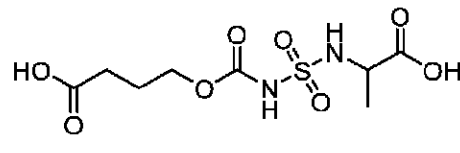
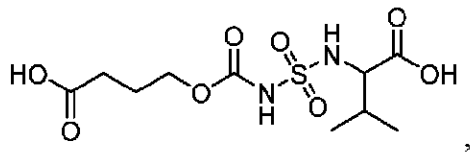
から選択される。

【0016】

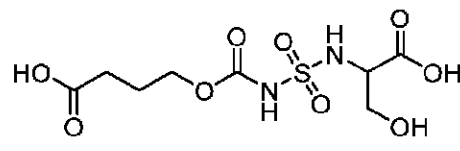
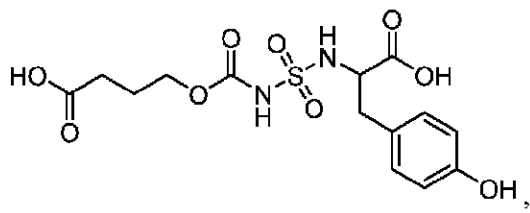
いくつかの態様では、式ⅠⅠの構造を有する本明細書中に記載の技術の少なくとも1つ

50

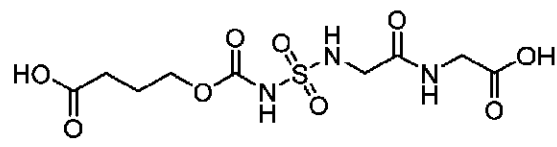
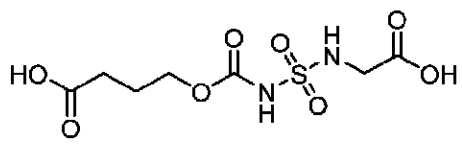
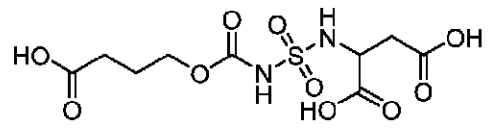
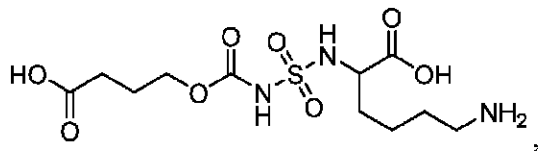
の化合物は、
【化 10】



10



20

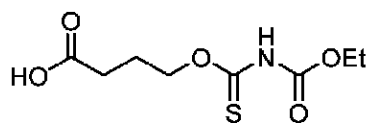
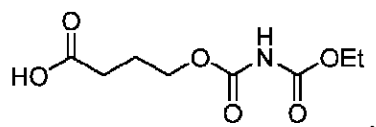
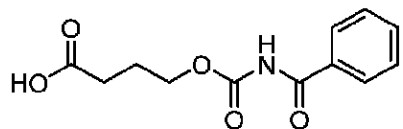
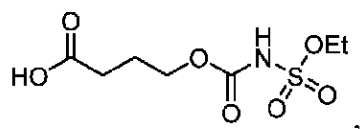


30

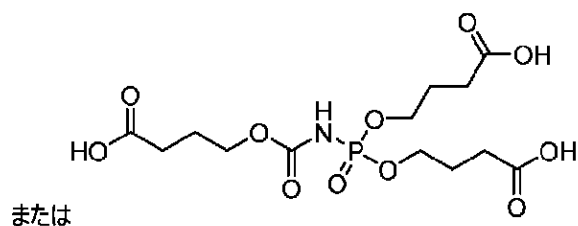
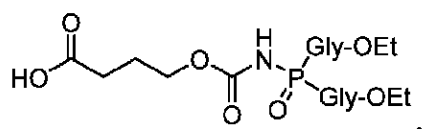
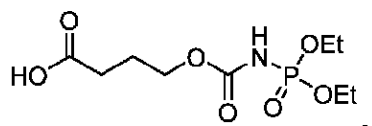
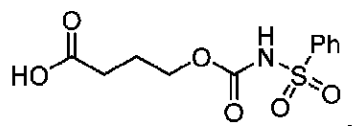
40

50

【化 1 1】



10



20

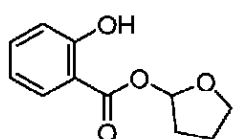
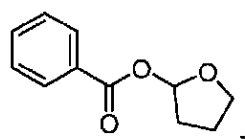
または

から選択される。

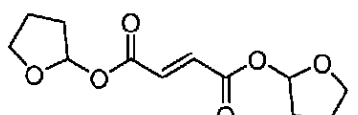
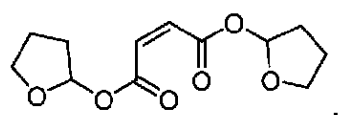
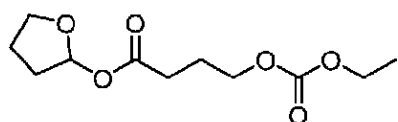
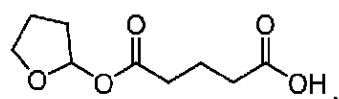
【0017】

いくつかのさらなる態様では、式 I I I の構造を有する本明細書中に記載の技術の 1 またはそれを超える化合物は、

【化 1 2】

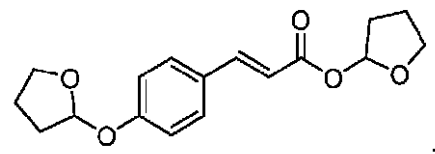
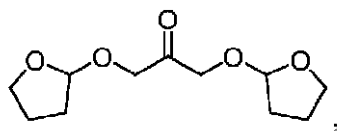
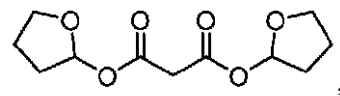
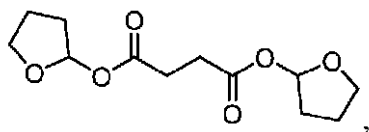
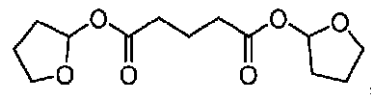
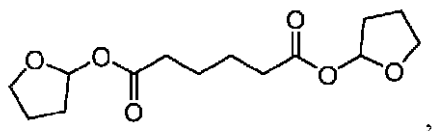


30



40

【化 1 3】



10

20

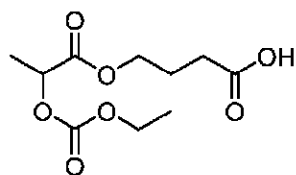
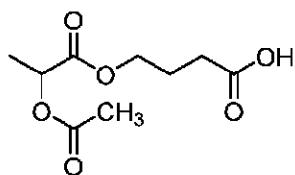
または

から選択される。

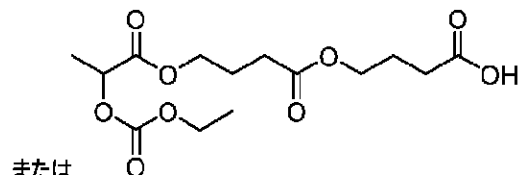
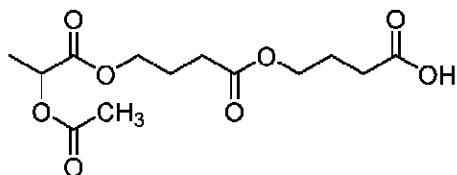
【 0 0 1 8】

いくつかのなおさらなる態様では、式 I V の構造を有する本明細書中に記載の技術の少なくとも 1 つの化合物は、

【化 1 4】



30



または

から選択される。

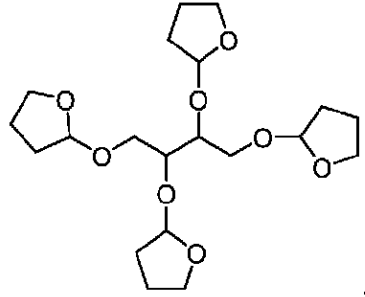
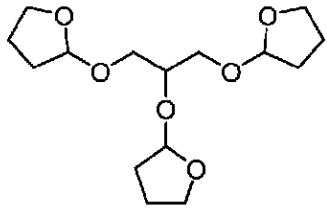
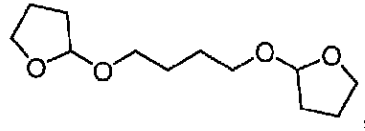
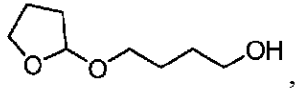
【 0 0 1 9】

いくつかのさらなる態様では、式 V の構造を有する本明細書中に記載の技術の 1 またはそれを超える化合物は、

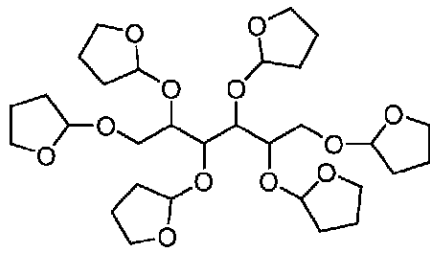
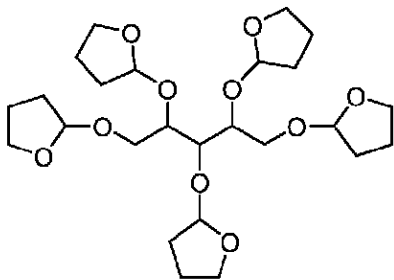
40

50

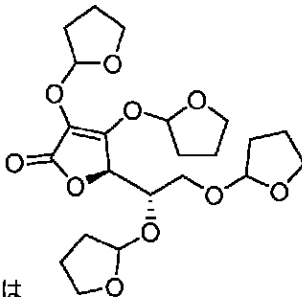
【化 1 5】



10



20



30

または

から選択される。

【0020】

本技術の別の態様は、本開示の GHB 送達化合物もしくは組成物、または前述の化合物（複数可）もしくは組成物の薬学的に許容され得る塩のうちの少なくとも 1 つを含む少なくとも 1 つの組成物を含む。本技術のさらなる態様では、未修飾の GHB / Na GHB を、本明細書中に記載され、特許請求の範囲に記載された GHB 送達化合物のうちの 1 つまたは複数と組み合わせて含む組成物も想定されると当業者は認識すべきである。

40

【0021】

本技術のさらなる態様では、睡眠障害の予防または処置を必要とする被験体において睡眠障害を予防または処置するための少なくとも 1 つの方法であって、本開示の GHB 送達化合物または前述の化合物の薬学的に許容され得る塩のうちのいずれか 1 つを含む組成物を被験体に投与する工程を含む、方法が提供される。いくつかの態様では、睡眠障害は、神経変性疾患または障害の徴候であり、そして／あるいは薬剤または治療化合物を用いた神経変性疾患または障害の処置の副作用である。さらなる態様では、神経変性疾患または障害は、パーキンソン病、原発性パーキンソニズム、振戦麻痺、および／または特発性パーキンソニズムからなる群から選択される。

【0022】

50

本技術の少なくとも1つの方法のいくつかの態様では、組成物は、アマンタジン、アプリンドル、アポモルヒネ、ベンズトロピン、プロモクリプチン、カルビドパ、エンタカポン、フェノルドパム、イストラデフィリン、レボドパ（リードパ）、オピカポン、プラミペキソール、ラサギリン、ロビニロール、ロチゴチン、サフィナミド、トルカポン、トリヘキシフェニジル、アンフェタミン、アルモダフィニル、カフェイン、マジンドール、メチルフェニデート、モダフィニル、ピトリサント（pitolisant）、レボキセチン、サメリサント（samelisant）、セルデクスメチルフェニデート、およびソルリウムフェトル、またはこれらの組み合わせをさらに含む。

【0023】

別の態様では、睡眠障害は、中枢性睡眠過剰障害、閉塞性睡眠時無呼吸、または交替勤務障害に関連する過剰な日中の眠気である。さらなる態様では、中枢性睡眠過剰障害は、ナルコレプシー1型（カタプレキシーを伴う）、ナルコレプシー2型、特発性過眠症、クライネーレヴィン症候群、病状に起因する過眠症、薬剤もしくは物質に起因する過眠症、精神状態に起因する過眠症、および／または不十分睡眠症候群からなる群から選択される。

10

【0024】

いくつかの態様では、本技術の1またはそれを超える組成物は、1またはそれを超える添加剤をさらに含み、前述の添加剤は、接着防止剤、結合剤、コーティング、崩壊剤、充填剤、香味料、染料、色素、流動促進剤、滑沢剤、防腐剤、収着剤、甘味料、これらの誘導体、および／またはこれらの組み合わせを含む群から選択される。

20

【0025】

いくつかの態様では、本技術の組成物は、1日に1回である投与レジメンを有する。他の態様では、本技術の組成物は、1日に約2回である投与レジメンを有する。

【0026】

いくつかの態様では、本技術の組成物は、ヒトまたは動物の被験体に経口投与される。

【0027】

本技術の別の態様は、治療有効量の本開示のGHB送達化合物またはその薬学的に許容され得る塩（前述の化合物は、単位剤形中に存在する）のうちのいずれか1つおよびその使用説明書を含む少なくとも1つのキットである。

【0028】

いくつかの態様では、単位剤形は、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カブレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸濁剤、スラリー剤、サシェ剤、口腔錠、および／または坐剤からなる群から選択される。さらなる態様では、単位剤形は、経皮貼布、鼻内噴霧、筋肉内（intramuscular）注射、デポー注射、皮下注射、および／または静脈内注射の群から選択される。1つの態様では、単位剤形は、プリスターパックまたは類似の単位投薬量の送達のための包装もしくはシステムとして包装されることができる。

30

【0029】

別の態様では、本技術の1またはそれを超えるキットは、さらなる治療化合物をさらに含む。いくつかの態様では、さらなる治療化合物は、アマンタジン、アプリンドル、アポモルヒネ、ベンズトロピン、プロモクリプチン、カルビドパ、エンタカポン、フェノルドパム、イストラデフィリン、レボドパ（リードパ）、オピカポン、プラミペキソール、ラサギリン、ロビニロール、ロチゴチン、サフィナミド、トルカポン、トリヘキシフェニジル、アンフェタミン、アルモダフィニル、カフェイン、マジンドール、メチルフェニデート、モダフィニル、ピトリサント、レボキセチン、サメリサント、セルデクスメチルフェニデート、および／またはソルリウムフェトル、ならびにこれらの組み合わせを含む群から選択される。さらなる態様では、さらなる治療化合物は、単位剤形中に存在する。なおさらなる態様では、単位剤形は、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カブレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩

40

50

壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸濁剤、スラリー剤、サシェ剤、口腔錠、および／または坐剤である。

【0030】

いくつかの態様では、GHB送達化合物（複数可）は、液体剤形中に存在し、さらなる治療化合物は、経口散剤形態またはサシェ形態中に存在する。他の態様では、GHB送達（delivering）化合物（複数可）およびさらなる治療化合物（複数可）は、異なる剤形の組み合わせ（カプセル剤と薄膜、または液剤と錠剤を含むが、これらに限定されない）中に存在し得る。

【0031】

さらなる態様では、さらなる治療化合物は、投与前にGHB送達化合物の液体剤形に添加される。

【0032】

いくつかの態様では、キットは、使用説明書を含む。さらなる態様では、使用説明書は、GHB送達化合物のうちの少なくとも1つの投与、さらなる治療化合物、および／もしくはこれらの塩、またはこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つの投与のための説明書を含む。

【0033】

本技術の別の態様は、治療有効用量（例えば、睡眠障害の処置のための）の本開示のGHB送達化合物またはその薬学的に許容され得る塩のうちのいずれか1つを含む経口製剤である。

【0034】

いくつかの態様では、経口製剤は、1またはそれを超える添加剤をさらに含み、ここで、前述の添加剤は、接着防止剤、結合剤、コーティング、崩壊剤、充填剤、香味料、染料、色素、流動促進剤、滑沢剤、防腐剤、収着剤、甘味料、これらの誘導体、および／またはこれらの組み合わせである。別の態様では、治療有効用量は、単位剤形中に存在する。さらなる態様では、単位剤形は、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸濁剤、スラリー剤、および／または口腔錠である。

【0035】

いくつかの態様では、経口製剤（複数可）は、1日に約2回である投与レジメンを有する。いくつかの態様では、経口製剤（複数可）は、1日に約1回である投与レジメンを有する。別の態様では、経口製剤（複数可）は、ヒトまたは動物の被験体に経口投与される。

【0036】

いくつかの態様では、薬学的に許容され得る塩は、アセタート、L-アスパルタート、ベシラート、ピカルボナート、カルボナート、D-カムシラート、L-カムシラート、シトラート、エジシラート、ホルマート、フマラート、グルコナート、ヒドロプロミド／プロミド、ヒドロクロリド／クロリド、D-ラクタート、L-ラクタート、D, L-ラクタート、D, L-マラート、L-マラート、メシラート、パモアート、ホスファート、スクシナート、スルファート、ビスルファート、D-タルトラート、L-タルトラート、D, L-タルトラート、メソ-タルトラート、ベンゾアート、グルセプタート、D-グルクロナート、ヒベンザート、イセチオナート、マロナート、メチルスルファート、2-ナプシラート、ニコチナート、ニトラート、オロタート、ステアラート、トシラート、チオシアナート、アセフィリナート、アセツラート、アミノサリチラート、アスコルバート、ボラート、ブチラート、カンホラート、カンホカルボナート、デカノアート、ヘキサノアート、コラート、シピオナート、ジクロロアセタート、エデンタート、エチルスルファート、フラート、フシダート、ガラクタラート、ガラクトロナート、ガラート、ゲンチサート、グルタマート、グルタラート、グリセロホスファート、ヘプタノアート、ヒドロキシベンゾアート、ヒップラート、フェニルプロピオナート、ヨージド、キシナホアート、ラクト

10

20

30

40

50

ピオナート、ラウラート、マレアート、マンデラート、メタンスルホナート、ミリスター
ト、ナパジシラート、オレアート、オキサラート、パルミタート、ピクラート、ピバラ
ート、プロピオナート、ピロホスファート、サリチラート、サリチルスルファート、スルホ
サリチラート、タンナート、テレフタラート、チオサリチラート、トリプロフェナート、
バレアート、バルプロアート、アジパート、4-アセトアミドベンゾアート、カムシラ
ート、オクタノアート、エストラート、エシラート、グリコラート、チオシアナート、ウン
デシレナート、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム
、リチウム、コリナート、リシニウム、アンモニウム、トロエタミン、および／またはこ
れらの混合物である。

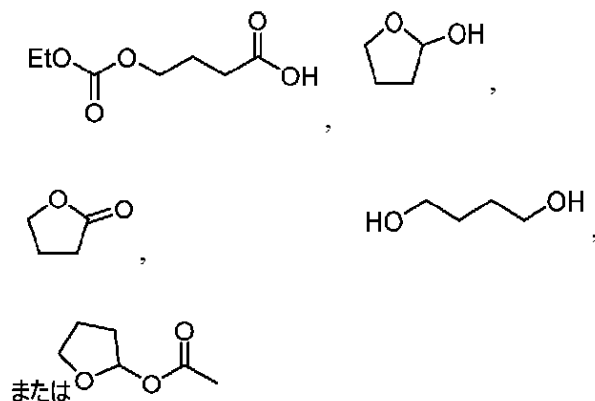
【0037】

本技術の他の実施形態および態様では、薬学的に許容され得る塩は、アンフェタミニウ
ム (amphetamine) またはセルデクスメチルフェニデートであり得る。

【0038】

本技術の別の態様は、睡眠障害の予防または処置を必要とする被験体において睡眠障害
を予防または処置するための少なくとも1つの方法であって、

【化16】



からのGHB送達化合物または前述の化合物の薬学的に許容され得る塩を含む組成物を被
験体に投与する工程を含む、方法である。

【0039】

方法のいくつかの態様では、睡眠障害は、神経変性疾患または障害の徴候であり、そし
て／あるいは薬剤または治療化合物を用いた神経変性疾患または障害の処置の副作用であ
る。別の態様では、神経変性疾患または障害は、パーキンソン病、原発性パーキンソニズ
ム、振戦麻痺、および特発性パーキンソニズムである。

【0040】

方法の別の態様では、組成物は、アマンタジン、アプリンドル、アポモルヒネ、ベンズ
トロピン、プロモクリプチン、カルビドパ、エンタカポン、フェノルドパム、イストラデ
フィリン、レボドパ (レドパ)、オピカポン、プラミペキソール、ラサギリン、ロピニ
ロール、ロチゴチン、サフィナミド、トルカポン、トリヘキシフェニジル、アンフェタミ
ン、アルモダフィニル、カフェイン、マジンドール、メチルフェニデート、モダフィニル
、ピトリサント、レボキセチン、サメリサント、セルデクスメチルフェニデート、および
ソルリウムフェトル、またはこれらの組み合わせをさらに含む。

【0041】

別の態様では、睡眠障害は、中枢性睡眠過剰障害、閉塞性睡眠時無呼吸、または交替勤
務障害に関連する過剰な日中の眠気である。別の態様では、中枢性睡眠過剰障害は、ナル
コレプシー1型 (カタプレキシーを伴う)、ナルコレプシー2型、特発性過眠症、クライ
ネーレヴィン症候群、病状に起因する過眠症、薬剤もしくは物質に起因する過眠症、精神
状態に起因する過眠症、不十分睡眠症候群、および／またはこれらの組み合わせである。

【0042】

方法のいくつかの態様では、組成物は、1またはそれを超える添加剤をさらに含み、ここで、前述の添加剤は、接着防止剤、結合剤、コーティング、崩壊剤、充填剤、香味料、染料、色素、流動促進剤、滑沢剤、防腐剤、収着剤、甘味料、これらの誘導体、および／またはこれらの組み合わせである。別の態様では、組成物は、1日に約2回である投与レジメンを有する。別の態様では、組成物は、1日に1回である投与レジメンを有する。いくつかの態様では、組成物は、ヒトまたは動物の被験体に経口投与される。

【0043】

本技術の別の態様は、治療有効量の本開示の組成物のうちのいずれか1つを含むキットであり、ここで、前述の組成物は、単位剤形中に存在する。態様では、単位剤形は、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸濁剤、サシェ剤、スラリー剤、口腔錠、および／または坐剤である。1つの態様では、単位剤形を、プリスターパックまたは類似の単位投薬量の送達のための包装もしくはシステムとして包装されることができる。

10

【0044】

別の態様では、キットは、さらなる治療化合物をさらに含む。さらなる態様では、さらなる治療化合物は、アマンタジン、アプリンドル、アポモルヒネ、ベンズトロピン、プロモクリプチン、カルビドパ、エンタカポン、フェノルドパム、イストラデフィリン、レボドパ（leadパ）、オピカポン、プラミベキソール、ラサギリン、ロピニロール、ロチゴチン、サフィナミド、トルカポン、トリヘキシフェニジル、アンフェタミン、アルモダフィニル、カフェイン、マジンドール、メチルフェニデート、モダフィニル、ピトリサント、レボキセチン、サメリサント、セルデクスメチルフェニデート、および／またはソルリアムフェトル、ならびにこれらの組み合わせである。なおさらなる態様では、さらなる治療化合物は、単位剤形中に存在する。

20

【0045】

別の態様では、単位剤形は、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸濁剤、サシェ剤、スラリー剤、口腔錠、および／または坐剤である。

【0046】

別の態様では、薬学的に許容され得る塩は、アセタート、L-アスパルタート、ベシラート、ピカルボナート、カルボナート、D-カムシラート、L-カムシラート、シトラート、エジシラート、ホルマート、フマラート、グルコナート、ヒドロプロミド／プロミド、ヒドロクロリド／クロリド、D-ラクタート、L-ラクタート、D, L-ラクタート、D, L-マラート、L-マラート、メシラート、パモアート、ホスファート、スクシナート、スルファート、ビスルファート、D-タルトラート、L-タルトラート、D, L-タルトラート、メソ-タルトラート、ベンゾアート、グルセプタート、D-グルクロナート、ヒベンザート、イセチオナート、マロナート、メチルスルファート、2-ナプシラート、ニコチナート、ニトラート、オロタート、ステアラート、トシラート、チオシアナート、アセフィリナート、アセツラート、アミノサリチラート、アスコルバート、ボラート、ブチラート、カンホラート、カンホカルボナート、デカノアート、ヘキサノアート、コラート、シピオナート、ジクロロアセタート、エデンタート、エチルスルファート、フラート、フシダート、ガラクタラート、ガラクトロナート、ガラート、ゲンチサート、グルタマート、グルタラート、グリセロホスファート、ヘプタノアート、ヒドロキシベンゾアート、ヒップラート、フェニルプロピオナート、ヨージド、キシナホアート、ラクトビオナート、ラウラート、マレアート、マンデラート、メタンスルホナート、ミリスタート、ナパジシラート、オレアート、オキサラート、パルミタート、ピクラート、ピバラート、プロピオナート、ピロホスファート、サリチラート、サリチルスルファート、スルホサリチラート、タンナート、テレフタラート、チオサリチラート、トリプロフェナート、バレラート、バルプロアート、アジパート、4-アセトアミドベンゾアート、カムシラート、オ

30

40

50

クタノアート、エストラート、エシラート、グリコラート、チオシアナート、ウンデシレナート、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム、リチウム、コリナート、リシニウム、アンモニウム、トロエタミン、および／またはこれらの混合物である。

【0047】

他の実施形態では、薬学的に許容され得る塩は、アンフェタミニウムまたはセルデクスメチルフェニデートであり得る。

【0048】

本開示の種々の態様を、添付の図面を参照してほんの例としてここに記載する。

【図面の簡単な説明】

10

【0049】

【図1】図1は、2-ヒドロキシテトラヒドロフランおよび1,4-ブタンジオールのガンマーヒドロキシブチラートへの代謝経路を示す。

【0050】

【図2】図2は、ラットにおける経口投与後のNaGHBと3CPr O-（エトキシカルボニル）-GHB（4a）の薬物動態学的プロファイルの比較を示す（全ての用量は、70mg/kg NaGHBのモル当量であった）。

【0051】

【図3】図3は、ラットにおける経口投与後のNaGHBと3CPr O-（エトキシカルボニル）-GHB（4a）の薬物動態学的プロファイルの比較を示す（全ての用量は、100mg/kg NaGHBのモル当量であった）。

20

【0052】

【図4】図4は、ラットにおける経口投与後のNaGHBと3CPrスルファマート（33）の薬物動態学的プロファイルの比較を示す（全ての用量は、100mg/kg NaGHBのモル当量であった）。

【0053】

【図5】図5は、ラットにおける経口投与後のNaGHBと（2-THF）サリチラート（34b）の薬物動態学的プロファイルの比較を示す（全ての用量は、100mg/kg NaGHBのモル当量であった）。

【0054】

【図6】図6は、ラットにおける経口投与後のNaGHBとO-（2-THF）-グルタル酸（35）およびビス（2-THF）マロナート（41c）の薬物動態学的プロファイルの比較を示す（全ての用量は、100mg/kg NaGHBのモル当量であった）。

30

【0055】

【図7】図7は、ラットにおける経口投与後のNaGHBとO-（2-THF）O-（エトキシカルボニル）-GHB（38）およびビス（2-THF）マレアート（39）の薬物動態学的プロファイルの比較を示す（全ての用量は、100mg/kg NaGHBのモル当量であった）。

【0056】

【図8】図8は、ラットにおける経口投与後のNaGHBとビス（2-THF）グルタレート（41a）、ビス（2-THF）スクシナート（41b）の薬物動態学的プロファイルの比較を示す（全ての用量は、100mg/kg NaGHBのモル当量であった）。

40

【0057】

【図9】図9は、ラットにおける経口投与後のNaGHBとビス（2-THF）アジパート（41d）の薬物動態学的プロファイルの比較を示す（全ての用量は、100mg/kg NaGHBのモル当量であった）。

【0058】

【図10】図10は、ラットにおける経口投与後のNaGHBとO-（2-THF）-GHB（58）の薬物動態学的プロファイルの比較を示す（全ての用量は、100mg/kg NaGHBのモル当量であった）。

50

【0059】

【図11】図11は、ラットにおける経口投与後のNaGHBと4-ヒドロキシブチル（オ-エトキシカルボニル）-GHB（63a）および4-ヒドロキシブチルオ-アセチル-GHB（63b）の薬物動態学的プロファイルの比較を示す（全ての用量は、100mg/kg NaGHBのモル当量であった）。

【0060】

【図12】図12は、ラットにおける経口投与後のNaGHBとO-（2-THF）BD（66）の薬物動態学的プロファイルの比較を示す（全ての用量は、80mg/kg NaGHBのモル当量であった）。

【0061】

【図13】図13は、ラットにおける経口投与後のNaGHBとO-（2-THF）BD（66）の薬物動態学的プロファイルの比較を示す（全ての用量は、100mg/kg NaGHBのモル当量であった）。

【0062】

【図14】図14は、ラットにおける経口投与後のNaGHBとグリセロールトリス-O-（2-THF）エーテル（69a）の薬物動態学的プロファイルの比較を示す（全ての用量は、100mg/kg NaGHBのモル当量であった）。

【0063】

【図15】図15は、ラットにおける経口投与後のNaGHBとエリスリトールテトラキス-O-（2-THF）エーテル（69b）およびキシリトールペンタキス-O-（2-THF）エーテル（69c）の薬物動態学的プロファイルの比較を示す（全ての用量は、100mg/kg NaGHBのモル当量であった）。

【0064】

【図16】図16は、ラットにおける経口投与後のNaGHBと2-OH-THFの薬物動態学的プロファイルの比較を示す（全ての用量は、100mg/kg NaGHBのモル当量であった）。

【0065】

【図17】図17は、ラットにおける経口投与後のNaGHBとGBLおよびBDの薬物動態学的プロファイルの比較を示す（全ての用量は、100mg/kg NaGHBのモル当量であった）。

【0066】

【図18】図18は、ラットにおける経口投与後のNaGHBとO-（エトキシカルボニル）-GHBの薬物動態学的プロファイルの比較を示す（全ての用量は、80mg/kg NaGHBのモル当量であった）。

【発明を実施するための形態】

【0067】

詳細な説明

本技術は、一般に、ガンマーヒドロキシブチラート（「GHB」）をヒトまたは動物の被験体に送達する新規の化合物および組成物を記載する。いくつかの態様では、これらの化合物は、ナトリウムガンマーヒドロキシブチラート（「NaGHB」）と比較したとき、増大した生物学的利用能（bioavailability）、またはより長い作用持続時間、あるいはその両方を有する。さらなる態様では、その生物学的利用能（bioavailability）の増大に起因して、本技術の化合物を、NaGHBと比較した場合に治療的に等価なより低いモル用量でヒトまたは動物の被験体に投与することができる。これらのGHB送達化合物は、ガンマーヒドロキシブチラートのプロドラッグまたは前駆体、これらの塩、これらの他の誘導体、およびこれらの組み合わせである。また、本技術は、一般に、GHB送達化合物を含むこれらの新規の化合物および組成物を作製する方法ならびにそのキットに関する。

【0068】

本開示が本明細書中に記載の特定の方法論、プロトコール、および試薬に限定されず、

10

20

30

40

50

従って、変動し得ることを関連分野の当業者は理解すべきである。本明細書中で使用した用語が特定の実施形態を説明することのみを目的とし、本開示または添付の特許請求の範囲の範囲を限定することを意図しないことも理解すべきである。

【0069】

別段の定義がない限り、本明細書中で使用した全ての技術用語および科学用語は、本明細書中に記載の方法が属する分野の当業者によって一般的に理解されているものと同じ意味を有する。

【0070】

単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈上別段の明確な指示がない限り、複数の指示対象を含む。これらの冠詞は、1または1を超える（すなわち、少なくとも1）を指す。用語「および／または」は、「および／または」によって連結されたリスト中の項目のうちのいずれか1つまたは複数を意味する。一例として、「xおよび／またはy」は、3要素集合{(x)、(y)、(x,y)}のうちのいずれかの要素を意味する。換言すれば、「xおよび／またはy」は、「xおよびyのうちの1つまたは両方」を意味する。別の例として、「x、y、および／またはz」は、7要素集合{(x)、(y)、(z)、(x,y)、(x,z)、(y,z)、(x,y,z)}のうちのいずれかの要素を意味する。換言すれば、「x、y、および／またはz」は、「x、y、およびzのうちの1つまたは複数」を意味する。

10

【0071】

用語「約」は、本明細書および特許請求の範囲にわたって数値と併せて使用される場合、当業者が承知しており、かつ許容し得る精度区間を示す。一般に、かかる精度区間は+/-10%である。

20

【0072】

範囲が与えられる場合、端点が含まれる。さらに、別段の指示がないか、文脈および当業者の理解からそうではないことが明らかでない限り、範囲で表した値は、文脈上そうではないと明確に示されない限り、本開示の異なる実施形態中の記載した範囲内の任意の具体的な値またはサブレンジを、前述の範囲の下限の単位の1/10まで想定することができる。

【0073】

用語「例示的な」は、非限定的な例、実例、または例証の役割を果たすことを意味する。本明細書中で使用される場合、用語「例えば(e.g.,)」および「例えば(for example)」は、1またはそれを超える非限定的な態様、例、実例、または例証のリストを強調している。

30

【0074】

用語「ガンマーヒドロキシブチラート」、「γ-ヒドロキシ酪酸」、または「GHB」の使用は、同義であり、その塩形態を含む。

【0075】

用語「GHB送達化合物」の使用は、GHBをヒトまたは動物の被験体に送達するように構成された化合物を意味する。いくつかの態様では、投与後、これらの化合物は、体内でGHBに変換されるであろう。

40

【0076】

いくつかの態様では、GHB送達化合物は、1またはそれを超えるキラル中心を含む。いくつかの実施形態では、これらのキラル中心は、例えば、GHB、2-OH-THF、または1,4-ブタンジオールに結合したリガンドおよび／またはリンカーの一部であり、これらのキラル中心により、キラルGHB送達化合物が得られる。さらなる態様では、これらのキラルGHB送達化合物の組成物は、ラセミ混合物を含む。他の態様では、GHB送達化合物を含む組成物は、ラセミ混合物ではない。なおさらなる態様では、1またはそれを超えるキラルGHB送達化合物を含む組成物は、光学活性混合物、ラセミ混合物、単一の立体異性体、単一の鏡像異性体、立体異性体の混合物、鏡像異性体の混合物、またはこれらの組み合わせであり得る。

50

【0077】

用語「オキソ酸」（すなわち、オキシ酸（oxyacid）、酸素酸、オキシ酸（oxyacid）、オキシアシッド、オキサシッド）は、酸素、少なくとも1つの他の元素、および酸素に結合した少なくとも1つの水素を含み、正の水素イオン（複数可）（プロトン）の喪失によって共役塩基を生成する化合物クラスを指す。

【0078】

「アミノ酸」は、カルボキシル基（ -COOH ）およびアミノ基（ -NH_2 ）の両方、ならびに可変側鎖基を含む有機化合物を指す。本技術で使用するすることができるアミノ酸は、天然、標準、非標準、異常、合成、および／または必須のアミノ酸であり得、L-アミノ酸もしくはD-アミノ酸、またはこれらの組み合わせであり得る。本技術を実施する上で使用されるアミノ酸の例は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、オルニチン、ホモアルギニン、シトルリン、ホモシトルリン、ホモセリン、テアニン、 γ -アミノ酪酸、6-アミノヘキサン酸、サルコシン、カルニチン、2-アミノアジピン酸、パントテン酸、タウリン、ヒポタウリン、ランチオニン、チオシステイン、シスタチオニン、ホモシステイン、 β -アラニン、 β -アミノイソ酪酸、 β -ロイシン、 β -リジン、 β -アルギニン、 β -チロシン、 β -フェニルアラニン、イソセリン、 β -グルタミン酸、 β -チロシン、 β -ドパ（3,4-ジヒドロキシ-L-フェニルアラニン）、2-アミノイソ酪酸、イソバリン、ジ-N-エチルグリシン、N-メチル-L-アラニン、L-アブリン、4-ヒドロキシプロリン、5-ヒドロキシリジン、3-ヒドロキシロイシン、4-ヒドロキシイソロイシン、5-ヒドロキシ-L-トリプトファン、1-アミノシクロプロピル-1-カルボン酸、アゼチジン-2-カルボン酸、ピペコリン酸、アリルグリシン、シクロヘキシルグリシン、N-（4-ヒドロキシフェニル）グリシン、N-（クロロアセチル）グリクリンエステル、2-（トリフルオロメチル）-フェニルアラニン、4-（ヒドロキシメチル）-フェニルアラニン、4-アミノ-フェニルアラニン、2-クロロフェニルグリシン、3-グアニジノ-プロピオン酸、3,4-デヒドロ-プロリン、2,3-ジアミノ安息香酸、2-アミノ-3-クロロ安息香酸、2-アミノ-5-フルオロ安息香酸、アロ-イソロイシン、tert-ロイシン、3-フェニルセリン、イソセリン、3-アミノペンタン酸、2-アミノ-オクタン二酸、4-クロロ- β -フェニルアラニン、 β -ホモプロリン、 β -ホモアラニン、3-アミノ-3-（3-メトキシフェニル）プロピオン酸、N-イソブチリル-システイン、3-アミノ-チロシン、5-メチル-トリプトファン、2,3-ジアミノプロピオン酸、5-アミノ吉草酸、4-（ジメチルアミノ）桂皮酸、2-ピリジルアラニン（2-Pal）、および3-ピリジルアラニン（3-Pal）を含むが、これらに限定されない。

【0079】

本明細書中で使用される場合、用語「プロドラッグ」は、化学反応または生体反応によって体内で薬物の不活性形態から活性薬物に変換する物質を指す。本技術の態様では、プロドラッグは、例えば、少なくとも1つの薬物（GHB）と少なくとも1つのリガンドとの結合体である。したがって、本技術の態様では、GHB送達化合物はプロドラッグである。

【0080】

本明細書中で使用される場合、用語「リガンド」は、GHBでもGHB前駆体成分でもないGHB送達化合物の構造の一部を指す。

【0081】

本明細書中で使用される場合、用語「前駆体」は、体内での代謝過程または生体反応によって別の物質に変換される物質を指す。本技術の態様では、GHB送達化合物は、例えば、前駆体、または前駆体と少なくとも1つのリガンドとの結合体である。したがって、本技術の態様では、GHB送達化合物は、前駆体のプロドラッグである。本技術の態様では、前駆体は、体内でGHBに変換される（「GHB前駆体」）。本技術の態様では、前

駆体は、例えば、2-ヒドロキシテトラヒドロフランまたは1,4-ブタンジオールであり得る。

【0082】

本明細書中で使用される場合、「3CPr」は3-カルボキシプロピルを意味し、「BD」は1,4-ブタンジオールまたは1,4-ジヒドロキシブタンを意味し、「2-THF」はテトラヒドロフラン-2-イルまたは2-テトラヒドロフラニルを意味し、「2-OH-THF」は2-ヒドロキシテトラヒドロフランを意味し、「Bn」はベンジルを意味し、「BOP」はベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスファートを意味し、「DCC」はN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドを意味し、「DCM」はジクロロメタンを意味し、「DIPEA」はN,N'-ジイソプロピルエチルアミンを意味し、「DMAP」は4-ジメチルアミノピリジンを意味し、「DMF」はジメチルホルムアミドを意味し、「HATU」はヘキサフルオロホスファートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウランを意味し、「HOBt」はヒドロキシベンゾトリアゾールを意味し、「HOSu」はN-ヒドロキシスクシンイミドを意味し、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィーを意味し、「PPTS」はピリジニウムp-トルエンスルホナートを意味し、「TEA」はトリメチルアミンを意味し、「TFA」はトリフルオロ酢酸を意味し、「THF」はテトラヒドロフランを意味し、そして「TLC」は薄層クロマトグラフィーを意味する。

10

【0083】

プロドラッグは、いくつかの態様では、親薬物よりも投与または処理が容易であり得るので、有用であることが多い。例えば、プロドラッグは、経口投与によってより生物学的に利用可能であり得るのに対して、親薬物はそうではないかもしれない。また、プロドラッグは、親薬物よりも医薬組成物中での溶解度および／または安定性が改善され得る。いかなる特定の理論によっても拘束されることを望まないが、少なくとも1つの態様では、GHB送達化合物が、放出された際に（すなわち、利用可能となったときに）GHBに代謝される前駆体のプロドラッグであるようにデザインされると予測される。ある特定の態様では、*in vivo*投与の際に、プロドラッグは、化合物の生物学的に、薬学的に、または治療的により活性な形態に、化学的に変換される。ある特定の態様では、プロドラッグは、1またはそれを超える工程または過程によって、化合物の生物学的に、薬学的に、または治療的により活性な形態に、酵素的または化学的に代謝される。また、いかなる特定の理論によっても拘束されることを望まないが、プロドラッグを産生するために、薬学的に活性な化合物は、前述の活性な化合物が*in vivo*投与の際に放出される／利用可能となるように修飾される。プロドラッグは、ある特定の態様では、副作用または毒性を軽減するため、認容性を増大させるため、耐性を改善するため、生物学的利用能および／または水溶性を改善するため、薬物の香味を改善するため、あるいは他の異なる態様における薬物の他の特徴または性質を変化させるために、薬物の代謝、薬物動態学、または輸送の特性を変化させるようにデザインされる。

20

30

【0084】

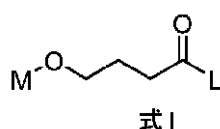
一般的な構造

【0085】

いくつかの態様によれば、本技術は、化合物形態のGHBを提供する。より具体的には、GHB送達化合物は、GHB、2-OH-THF、および／または1,4-ブタンジオールに共有結合したか共有結合により付着した少なくとも1つの有機化合物を含む。本技術のGHB送達化合物の1つの一般的な構造を、以下の一般式Iによって表すことができる。

40

【化17】



50

【0086】

(式中、Lは、ヒドロキシル、ガンマーヒドロキシブチラート、ガンマーアミノ酪酸、1,4-ブタンジオール、2-ヒドロキシテトラヒドロフラン、ホスファート、スルファート、スルファマート、アルケニル、アルケニルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルアンモニウム、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、アルキニルアミノカルボニル、アミノ酸、ペプチド、および／またはこれらの塩を含む群から選択される少なくとも1つの構成要素を含む)。

【0087】

いくつかの態様では、Lは、これらの構成要素のうちの少なくとも2つ、あるいは、これらの構成要素のうちの少なくとも3つ、あるいは、これらの構成要素のうちの少なくとも4つ、あるいは、これらの構成要素のうちの5つまたはそれを超える構成要素を含む。Lの個別の組み合わせは、当業者に容易に明らかになる。

【0088】

Mは、水素、ガンマーヒドロキシブチラート、ガンマーアミノ酪酸、1,4-ブタンジオール、2-ヒドロキシテトラヒドロフラン、糖アルコール、エチレングリコール、グリセロール、エリスリトール、トレイトール、アラビトール、キシリトール、リビトール、マンニトール、ソルビトール、ガラクトール、フシトール、イジトール、イノシトール、ボレミトール、イソマルト、ラクチトール、マルトトリイトール、マルトテトライトール、ポリグリシトール、ホスファート、スルファート、スルファマート、アルケニル、アルケニルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルアンモニウム、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、アルキニルアミノカルボニル、アミン、アミノ、アミノカルボニル、アンモニウム、アリール、置換アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールアルキニル、アリールアミノ、アリールアミノカルボニル、アリールアンモニウム、アリールアゾ、アリールカルボニル、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルオキシ、アリールシクロアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニル、アリールスルホニルアミノ、アリールチオ、アリールチオアルキル、シアノ、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、カルボキシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ニトロ、ポリシクロアルケニル、ポリシクロアルケニルアルキル、ポリシクロアルキル、ポリシクロアルキルアルキル、ポリエチレングリコール、チオール、アミノ酸、ペプチド、これらの塩、および／またはこれらの組み合わせを含む群から選択される少なくとも1つの構成要素を含む。

【0089】

いくつかの態様では、Mは、これらの構成要素のうちの少なくとも2つ、あるいは、これらの構成要素のうちの少なくとも3つ、あるいは、これらの構成要素のうちの少なくとも4つ、あるいは、これらの構成要素のうちの5つまたはそれを超える構成要素を含む。Mの個別の組み合わせは、当業者に容易に明らかになる。

【0090】

式Iの具体的な化合物は、

10

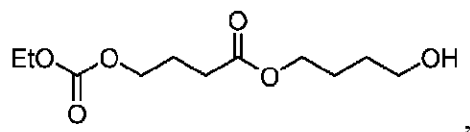
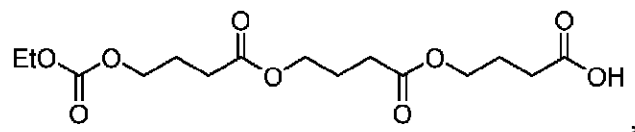
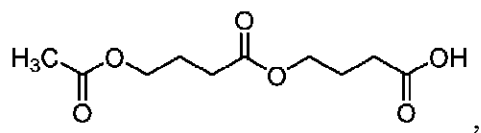
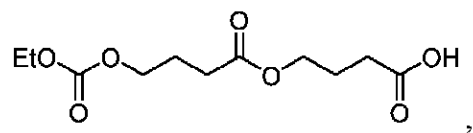
20

30

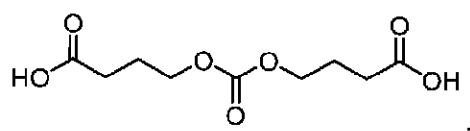
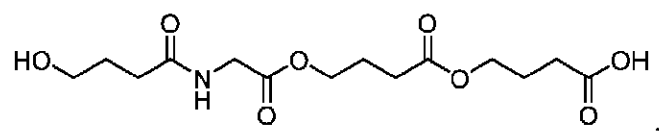
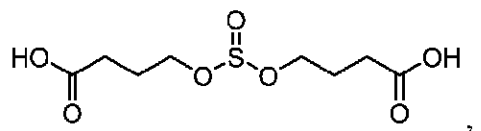
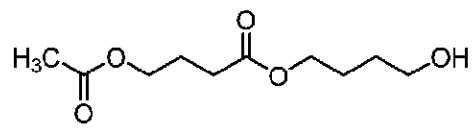
40

50

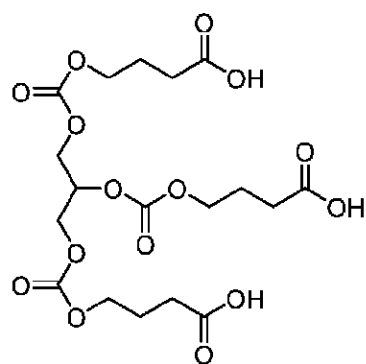
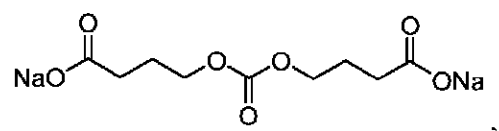
【化 1 8】



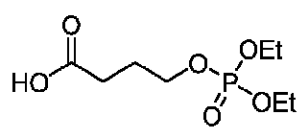
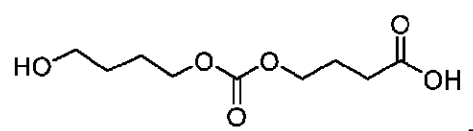
10



20



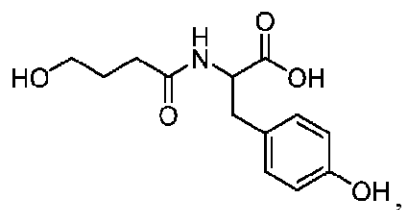
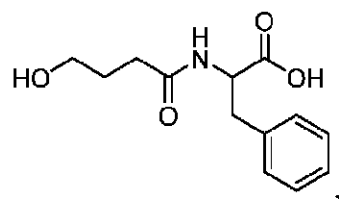
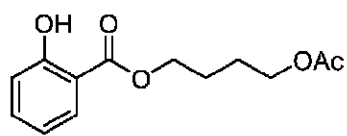
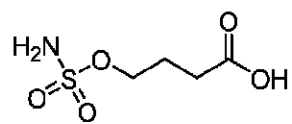
30



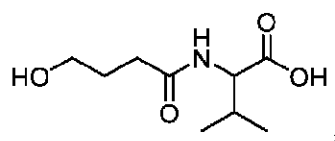
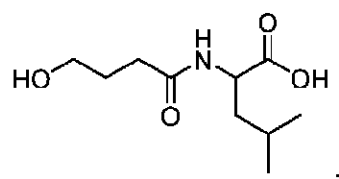
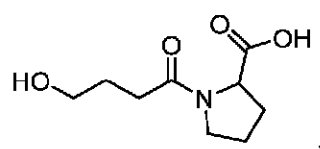
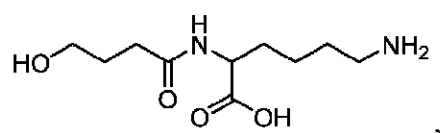
40

50

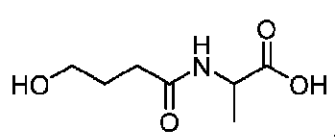
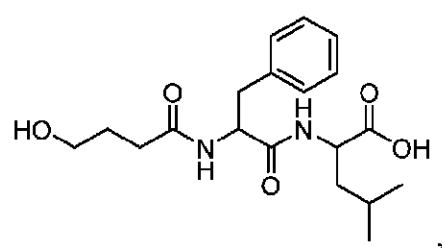
【化 1 9】



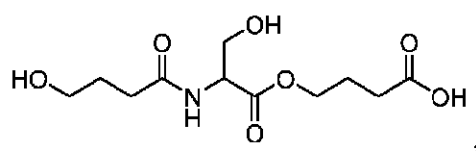
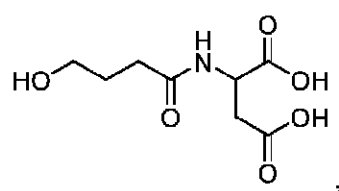
10



20



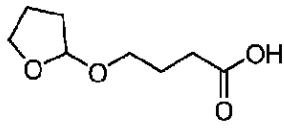
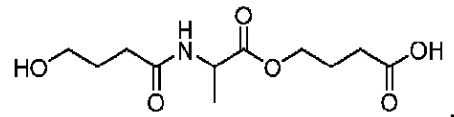
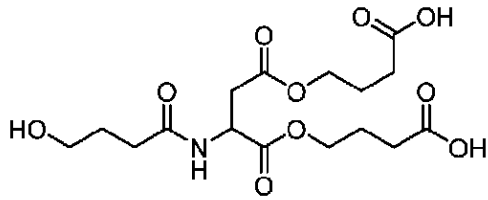
30



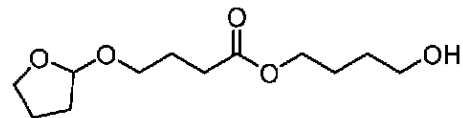
40

50

【化 2 0】



および



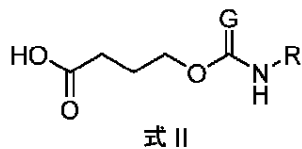
10

を含むが、これらに限定されない。

【0091】

本技術の GHB 送達化合物の別の一般的な構造を、以下の一般構造式 I I によって表すことができる。

【化 2 1】



20

【0092】

(式中、G は S または O であり、

【0093】

R は、

【化 2 2】



30

、水素、アルケニル、アルケニルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルアンモニウム、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、アルキニルアミノカルボニル、アミン、アミノ、アミノカルボニル、アンモニウム、アリール、置換アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールアルキニル、アリールアミノ、アリールアミノカルボニル、アリールアンモニウム、アリールアゾ、アリールカルボニル、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルオキシ、アリールシクロアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニル、アリールスルホニルアミノ、アリールチオ、アリールチオアルキル、シアノ、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、カルボキシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ヒドロキシ、ニトロ

40

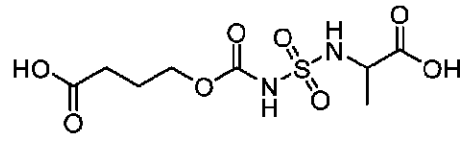
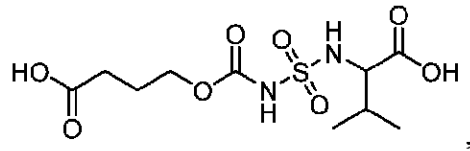
50

、ポリシクロアルケニル、ポリシクロアルケニルアルキル、ポリシクロアルキル、ポリシクロアルキルアルキル、ポリエチレングリコール、チオール、アミノ酸、ペプチド、これらの塩、および／またはこれらの組み合わせを含む群から選択され； R^1 は、アミノ酸またはペプチドである）。

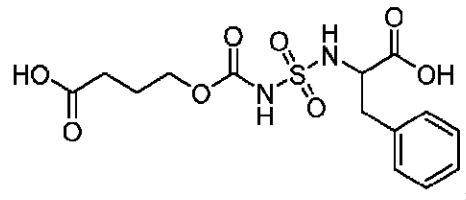
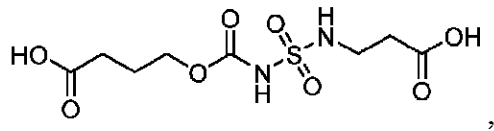
【0094】

式ⅠⅠの具体的な化合物は、

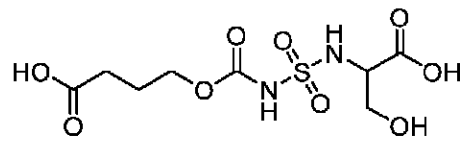
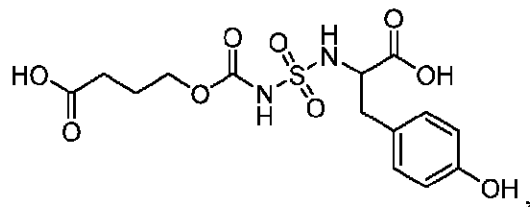
【化23】



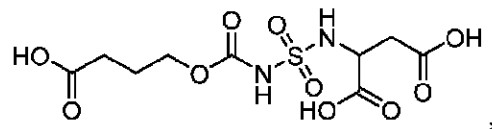
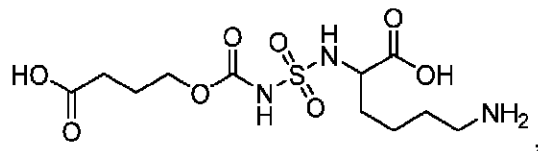
10



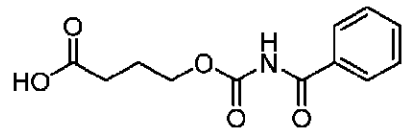
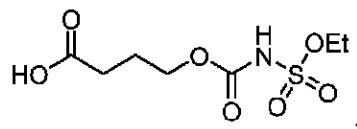
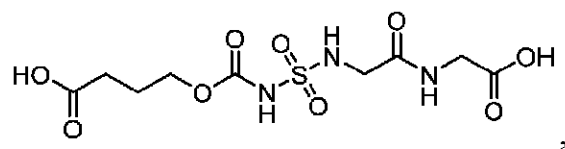
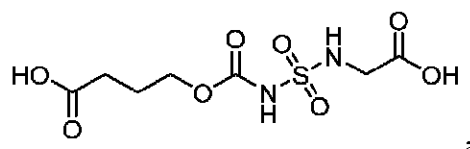
20



30

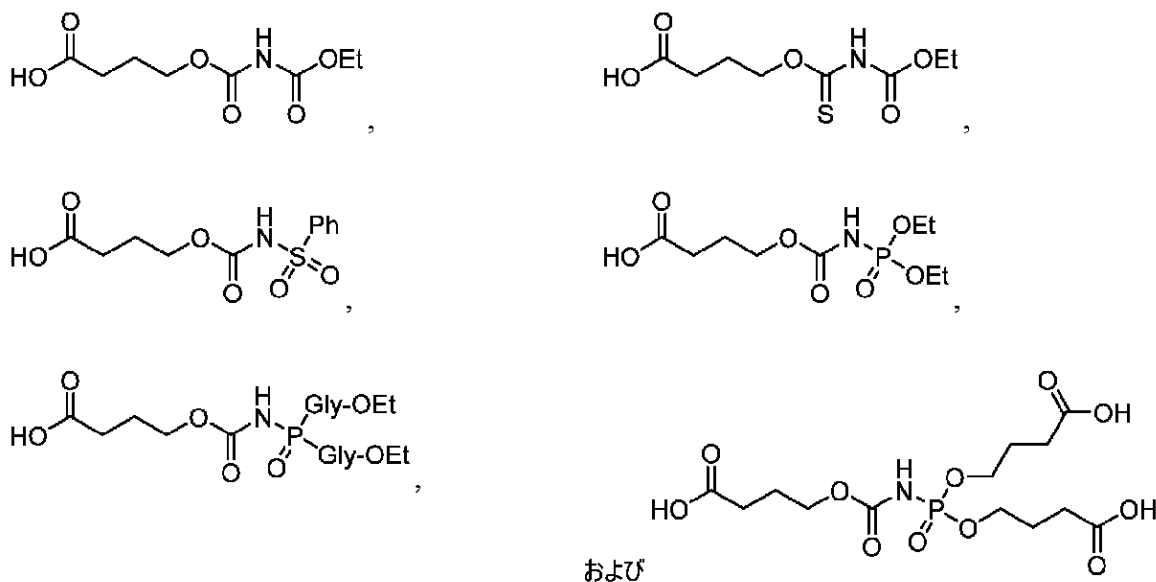


40



50

【化 2 4】



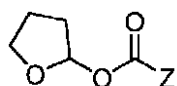
10

を含むが、これらに限定されない。

【0095】

本技術の GHB 送達化合物の別の一般的な構造を、以下の一般構造式 III によって表すことができる：

【化 2 5】



式 III

【0096】

(式中、Z は、ガンマーヒドロキシブチラート、ガンマーアミノ酪酸、1,4-ブタンジオール、2-ヒドロキシテトラヒドロフラン、アルケニル、アルケニルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルアンモニウム、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、アルキニルアミノカルボニル、アミン、アミノ、アミノカルボニル、アンモニウム、アリール、置換アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールアルキニル、アリールアミノ、アリールアミノカルボニル、アリールアンモニウム、アリールアゾ、アリールカルボニル、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルオキシ、アリールシクロアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニル、アリールスルホニルアミノ、アリールチオ、アリールチオアルキル、シアノ、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、カルボキシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ジカルボン酸、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ヒドロキシ、ニトロ、ポリシクロアルケニル、ポリシクロアルケニルアルキル、ポリシクロアルキル、ポリシクロアルキルアルキル、ポリエチレングリコール、チオール、アミノ酸、ペプチド、これらの塩、および／またはこれらの

30

40

50

組み合わせを含む群から選択される少なくとも1つの構成要素を含む)。

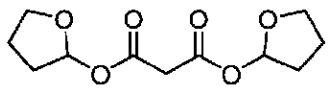
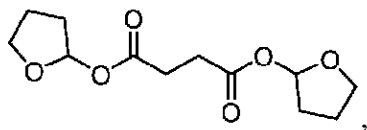
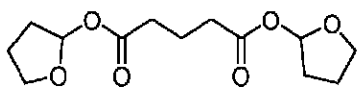
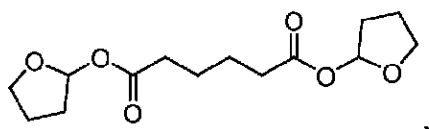
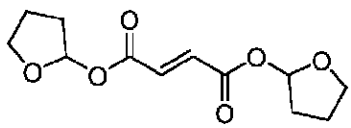
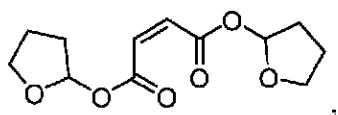
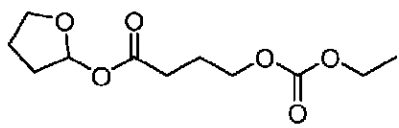
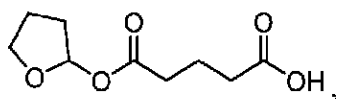
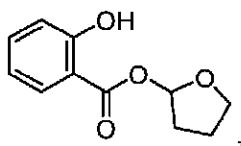
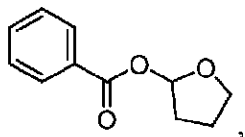
【0097】

いくつかの態様では、Zは、これらの構成要素のうちの少なくとも2つ、あるいは、これらの構成要素のうちの少なくとも3つ、あるいは、これらの構成要素のうちの少なくとも4つ、あるいは、これらの構成要素のうちの5つまたはそれを超える構成要素を含む。Zの個別の組み合わせは、当業者に容易に明らかになる。

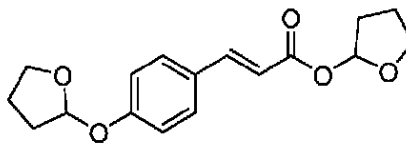
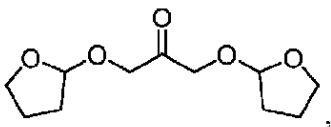
【0098】

式IIIの具体的な化合物は、

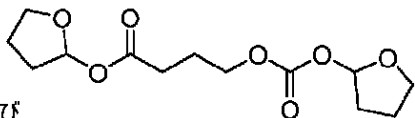
【化26】



【化27】



および



を含むが、これらに限定されない。

【0099】

本技術のGHB送達化合物の別の一般的な構造を、以下の一般構造式IVによって表すことができる：

10

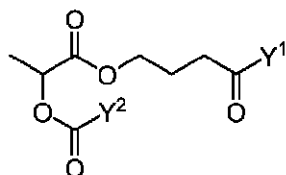
20

30

40

50

【化 28】



式 IV

【0100】

(式中、 Y^1 および Y^2 は、ヒドロキシル、ガンマーヒドロキシブチラート、ガンマーアミノ酪酸、1,4-ブタンジオール、2-ヒドロキシテトラヒドロフラン、アルケニル、アルケニルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルアンモニウム、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、アルキニルアミノカルボニル、アミン、アミノ、アミノカルボニル、アンモニウム、アリール、置換アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールアルキニル、アリールアミノ、アリールアミノカルボニル、アリールアンモニウム、アリールアゾ、アリールカルボニル、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルオキシ、アリールシクロアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニル、アリールスルホニルアミノ、アリールチオ、アリールチオアルキル、シアノ、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、カルボキシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ニトロ、ポリシクロアルケニル、ポリシクロアルケニルアルキル、ポリシクロアルキル、ポリシクロアルキルアルキル、ポリエチレングリコール、チオール、アミノ酸、ペプチド、これらの塩、および／またはこれらの組み合わせを含む群から少なくとも1回(1)から5回(5)独立して選択される)。

【0101】

いくつかの態様では、 Y^1 および／または Y^2 の各々は、上記の段落【0100】に列挙した基／構成要素から少なくとも2回から少なくとも5回独立して選択される。独立しての選択は、 Y^1 または Y^2 の各々のうちで、およびまた、 Y^1 と Y^2 との間でなされる。いくつかの態様では、 Y^1 および／または Y^2 の各々は、とりわけ、これらの構成要素のうちの少なくとも2つ、あるいは、これらの構成要素のうちの少なくとも3つ、あるいは、これらの構成要素のうちの少なくとも4つ、あるいは、これらの構成要素のうちの5つまたはそれを超える構成要素を含む。 Y^1 と Y^2 の個別の組み合わせは、当業者に容易に明らかになる。例えば、1つの態様では、 Y^1 は、例えば、 $O-(2-THF)-GHB-GHB$ などの3つの構成要素を含み、 Y^2 は、例えば、 $BD-GHB$ などの2つの構成要素を含む。

【0102】

式IVの具体的な化合物は、

10

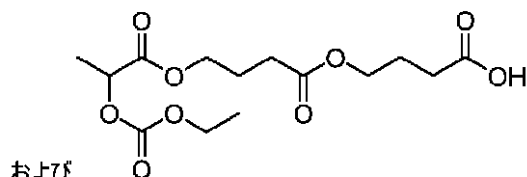
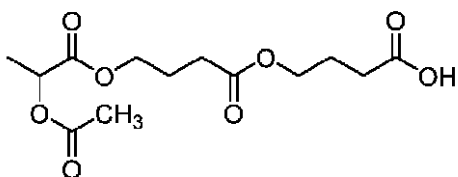
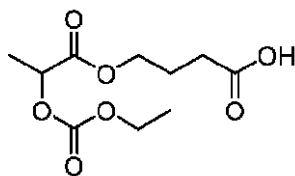
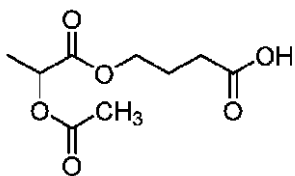
20

30

40

50

【化 2 9】



および

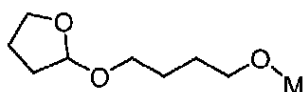
10

を含むが、これらに限定されない。

【0103】

本技術の GHB 送達化合物の別の構造を、以下の一般構造式 V によって表すことができる：

【化 3 0】



式 V

20

【0104】

(式中、M は、水素、1, 4-ブタンジオール、2-ヒドロキシテトラヒドロフラン、ガンマーヒドロキシブチラート、糖アルコール、エチレングリコール、グリセロール、エリスリトール、トレイトール、アラビトール、キシリトール、リビトール、マンニトール、ソルビトール、ガラクトール、フシトール、イジトール、イノシトール、ボレミトール、イソマルト、ラクチトール、マルトトリイトール、マルトテトライトール、ポリグリシトール、ガンマーアミノ酪酸、ホスファート、スルファート、スルファマート、アルケニル、アルケニルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルアンモニウム、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、アルキニルアミノカルボニル、アミン、アミノ、アミノカルボニル、アンモニウム、アリール、置換アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールアルキニル、アリールアミノ、アリールアミノカルボニル、アリールアンモニウム、アリールアゾ、アリールカルボニル、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルオキシ、アリールシクロアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニル、アリールスルホニルアミノ、アリールチオ、アリールチオアルキル、シアノ、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、カルボキシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ニトロ、ポリシクロアルケニル、ポリシクロアルケニルアルキル、ポリシクロアルキル、ポリシクロアルキルアルキル、ポリエチレングリコール、チオール、アミノ酸、ペプチド、これらの塩、および／またはこれらの組み合わせを含む群から選択される)。

30

40

50

【0105】

いくつかの態様では、Mは、とりわけ、これらの構成要素のうちの少なくとも2つ、あるいは、これらの構成要素のうちの少なくとも3つ、あるいは、これらの構成要素のうちの少なくとも4つ、あるいは、これらの構成要素のうちの少なくとも5つ、あるいは、これらの構成要素のうちの少なくとも6つまたはそれを超える構成要素を含む。Mの個別の組み合わせは、当業者に容易に明らかになる。

【0106】

さらなる態様では、Mは、とりわけ、少なくとも1つの糖アルコール構成要素および加えて少なくとも1つのヒドロキシテトラヒドロフラン構成要素、あるいは、少なくとも1つの糖アルコール構成要素および少なくとも2つのヒドロキシテトラヒドロフラン構成要素、あるいは、少なくとも1つの糖アルコール構成要素および少なくとも2つのヒドロキシテトラヒドロフラン構成要素、あるいは、少なくとも1つの糖アルコール構成要素および少なくとも3つのヒドロキシテトラヒドロフラン構成要素、あるいは、少なくとも1つの糖アルコール構成要素および少なくとも4つのヒドロキシテトラヒドロフラン構成要素、あるいは、少なくとも1つの糖アルコール構成要素および少なくとも5つのヒドロキシテトラヒドロフラン構成要素、あるいは、少なくとも1つの糖アルコール構成要素および少なくとも6つまたはそれを超えるヒドロキシテトラヒドロフラン構成要素を含む。

【0107】

式Vの具体的な化合物は、

10

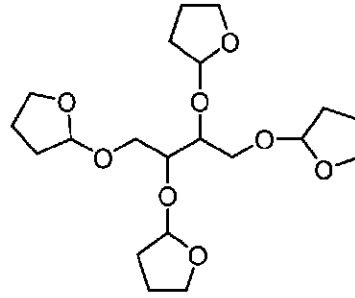
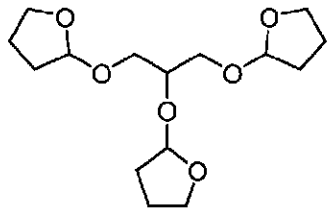
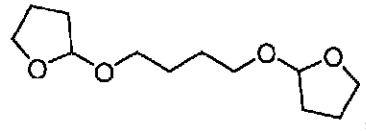
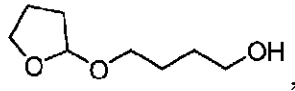
20

30

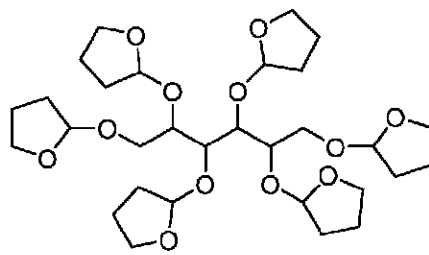
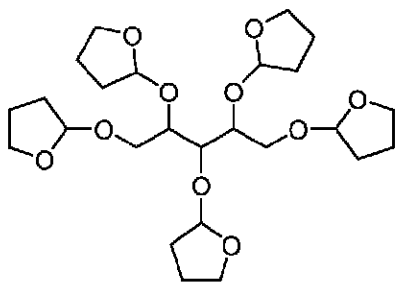
40

50

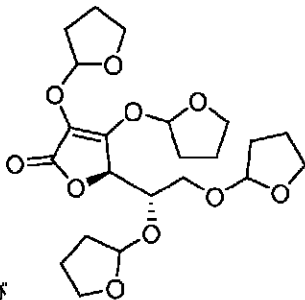
【化 3 1】



10



20



30

および

を含むが、これらに限定されない。

【0108】

また、GHB送達化合物は、塩形態で存在し得る。いくつかの態様では、GHB送達化合物の薬学的に許容され得る塩は、単一の塩または混合塩であり、ここで、前述の塩のうちの1つまたは複数が、アセタート、L-アスパルタート、ベシラート、ピカルボナート、カルボナート、D-カムシラート、L-カムシラート、シトラート、エジシラート、ホルマート、フマラート、グルコナート、ヒドロプロミド／プロミド、ヒドロクロリド／クロリド、D-ラクタート、L-ラクタート、D, L-ラクタート、D, L-マラート、L-マラート、メシラート、パモアート、ホスファート、スクシナート、スルファート、ビスルファート、D-タルトラート、L-タルトラート、D, L-タルトラート、メソ-タルトラート、ベンゾアート、グルセプタート、D-グルクロナート、ヒベンザート、イセチオナート、マロナート、メチルスルファート、2-ナプシラート、ニコチナート、ニトラート、オロタート、ステアラート、トシラート、チオシアナート、アセフィリナート、アセツラート、アミノサリチラート、アスコルバート、ボラート、ブチラート、カンホラート、カンホカルボナート、デカノアート、ヘキサノアート、コラート、シピオナート、ジクロロアセタート、エデンタート、エチルスルファート、フラート、フシダート、ガラクタラート、ガラクトツロナート、ガラート、ゲンチサート、グルタマート、グルタラート

40

50

、グリセロホスファート、ヘプタノアート、ヒドロキシベンゾアート、ヒップラート、フェニルプロピオナート、ヨージド、キシナホアート、ラクトビオナート、ラウラート、マレアート、マンデラート、メタンスルホナート、ミリスタート、ナパジシラート、オレアート、オキサラート、パルミタート、ピクラート、ピバラート、プロピオナート、ピロホスファート、サリチラート、サリチルスルファート、スルホサリチラート、タンナート、テレフタラート、チオサリチラート、トリプロフェナート、バレラート、バルプロアート、アジパート、4-アセトアミドベンゾアート、カムシラート、オクタノアート、エストラート、エシラート、グリコラート、チオシアナート、ウンデシレナート、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム、リチウム、コリナート、リシニウム、アンモニウム、トロエタミン、および／またはこれらの混合物を含む群から選択される。

10

【0109】

他の実施形態では、薬学的に許容され得る塩は、アンフェタミニウムまたはセルデクスメチルフェニデートであり得る。

【0110】

本技術のGHB送達化合物を、ヒトまたは動物への投与のための組成物に製剤化することができる。組成物は、1またはそれを超える添加剤をさらに含んでよく、ここで、前述の添加剤は、接着防止剤、結合剤、コーティング、崩壊剤、充填剤、香味料、染料、色素、流動促進剤、滑沢剤、防腐剤、収着剤、甘味料、これらの誘導体、および／またはこれらの組み合わせからなる群から選択される。

20

【0111】

生理学的利点

【0112】

いかなる特定の理論に拘束されることも望まないが、特許請求の範囲および本明細書中に記載の技術の上記定義のGHB送達化合物を経口で与えることができ、投与されると、体内で加水分解された後に活性なGHBまたはGHB前駆体を放出すると考えられる。本発明のホスファート、オキソ酸、アミノ酸、および／またはペプチド構成要素（「リガンド」）の多くが天然に存在する代謝産物もしくはその模倣物、または薬学的に活性な化合物であるので、これらのGHB送達化合物を、生理系によって容易に認識し、それにより、加水分解を起こしてGHBを放出することができる。特許請求の範囲に記載の化合物自体は、薬理学的活性を全くもたないか、限定して有し、それ故に、薬学的に活性なGHB薬と異なる代謝経路をたどり得る。好適なリガンドを選択することにより、GHB送達化合物を経口以外の経路を介して投与したときでさえも、GHBまたはGHB前駆体の体循環中への放出を調節することができる。

30

【0113】

少なくとも1つの実施形態では、GHB送達化合物（複数可）は、遊離または未修飾のGHB／NaGHBまたはGHB前駆体と同様に、GHBまたはGHB前駆体を放出し得る。他の実施形態（複数可）では、GHB送達化合物（複数可）は、GHBまたはGHB前駆体（複数可）を制御様式もしくは持続様式で、または長期様式で放出し得る。さらに別の実施形態（複数可）では、ヒトまたは動物の被験体に投与されるGHB送達化合物の用量のうちのいくつかの量または一部は、GHBまたはGHB前駆体（複数可）の即時放出を提供し、ヒトまたは動物の被験体に投与されるGHB送達化合物の同一の用量のうちのいくつかの量または一部は、GHBまたはGHB前駆体（複数可）を、制御様式もしくは持続様式によって、または長期様式によって提供する。例えば、容易に吸収され、かつ初回通過代謝に完全ではないがいくらか耐性を示すGHB送達化合物をデザインすることによってこれを行うことができる。結果として、ヒトまたは動物の被験体に投与されるGHB送達化合物の用量のうちのいくつかの量または一部は、GHBまたはGHB前駆体（複数可）を全身へより前に放出して、GHBまたはGHB前駆体（複数可）の血中濃度の急上昇を提供し、ヒトまたは動物の被験体に投与されるGHB送達化合物の同一の用量のうちのいくつかの量または一部は、未変化で体循環中に吸収され、この体循環において制

40

50

御様式、持続様式、または長期様式でGHBまたはGHB前駆体（複数可）をゆっくり放出するであろう。

【0114】

さらなる実施形態（複数可）では、本技術のGHB送達化合物を含む組成物は、少なくとも2つの異なるGHB送達化合物を含み、ここで、少なくとも1つのGHB送達化合物は、遊離または未修飾のGHB／NaGHBまたはGHB前駆体（複数可）に類似のGHBまたはGHB前駆体（複数可）を放出し、少なくとも1つの他のGHB送達化合物は、制御様式もしくは持続様式で、または長期様式でGHBまたはGHB前駆体（複数可）を放出する。

【0115】

さらに別の実施形態（複数可）では、本技術のGHB送達化合物（複数可）を含む組成物は、未修飾のGHB／NaGHBおよび少なくとも1つのGHB送達化合物を含み、ここで、未修飾のGHB／NaGHBは、GHB血中濃度の速い出現を提供し、少なくとも1つのGHB送達化合物は、制御様式もしくは持続様式で、または長期様式でGHBまたはGHB前駆体（複数可）を放出するであろう。

【0116】

いかなる特定の理論に拘束されることも望まないが、少なくとも1つのさらなる実施形態では、GHBまたはGHB前駆体（複数可）の制御放出は、潜在的にある特定の副作用を緩和し得、親薬物の安全性プロファイルを改善することができると考えられる。これらの副作用は、例えば、不安、平衡障害、歯ぎしり、錯乱状態、食欲減退、抑うつ気分、鬱病、下痢、眩暈、口内乾燥、夜尿症、気分の落ち込み、疲労、酩酊感、頭痛、発汗過多、不眠症、被刺激性、筋攣縮、嘔気、睡眠時随伴症、感覚異常症、いびき、傾眠、振戦、嘔吐、および体重減少を含み得る。さらに、GHBは、物質乱用の傾向もある。

【0117】

GHBまたはGHB前駆体（複数可）をある特定のリガンドに結合するとき、得られたGHB送達化合物（「プロドラッグ」）の大部分または少なくともいくつかの量もしくは部分は、経口投与後の肝臓を介した初回通過代謝過程を通して安定である。また、いかなる特定の理論に拘束されることも望まないが、いくつかの態様では、GHB送達化合物は、その後にGHBまたはGHB前駆体（複数可）を制御様式、持続様式、または長期様式で体循環中に放出すると考えられる。他の態様では、初回通過代謝を少なくとも一部切り抜けることができるGHB送達化合物は、未修飾のGHB／NaGHBと比較したときに、改善された生物学的利用能を有し、そして／あるいは、脳内に優先的に取り込まれる。結果として、本明細書中に記載され、特許請求の範囲に記載の技術のこれらのGHB送達化合物を、未修飾のGHB／NaGHBと比較したときに低いモル用量で投与して等価な治療効果を得ることができる。

【0118】

睡眠障害、特に、神経変性疾患または障害を有する被験体に影響を及ぼす睡眠障害を予防または処置するために本開示のGHB送達化合物を使用し得る。

【0119】

さらに、他のGHB関連化合物をまた、組成物に製剤化し得、睡眠障害（神経変性疾患または障害を有する被験体に影響を及ぼす睡眠障害など）を予防または処置するために使用し得る。これらのGHB関連化合物は、

10

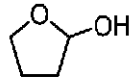
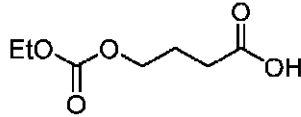
20

30

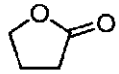
40

50

【化 3 2】

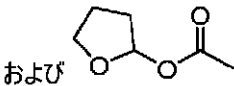


O-(エチルオキシカルボニル)-GHB, 2-OH-THF,



γ-ブチロラクトン(GBL),

1,4-ブタンジオール(BD),



および (2-THF) アセタート

10

を含み得るが、これらに限定されない。

【0120】

20

これらの睡眠障害は、中枢性睡眠過剰障害、閉塞性睡眠時無呼吸、または交替勤務障害に関連する日中の眠気を含むが、これらに限定されない。中枢性睡眠過剰障害の非限定的な例は、ナルコレプシー1型（カタプレキシーを伴う）、ナルコレプシー2型、特発性過眠症、クライネーレヴィン症候群、病状に起因する過眠症、薬剤または物質に起因する過眠症、精神状態に起因する過眠症、および不十分睡眠症候群を含む。

【0121】

いくつかの睡眠障害（例えば、過剰な日中の眠気、睡眠過剰症、および過眠症を含む）は、神経変性疾患または障害の一次徴候を原因とし得るか、あるいは神経変性疾患または障害の処置の結果であり得る。神経変性疾患または障害の非限定的な例は、パーキンソン病、原発性パーキンソニズム、振戦麻痺、および特発性パーキンソニズムを含む。

30

【0122】

いくつかの処置レジメン（regiment）では、GHB送達化合物またはGHB関連化合物は、夜間の睡眠障害を有する被験体における睡眠の質の改善の提供で特に有用であることが判明している。予防または改善される睡眠障害に応じて、GHB送達化合物またはGHB関連化合物は、日中の覚醒状態を改善する1またはそれを超える治療化合物と組み合わせて与えられ得る。非限定的な例では、これらの治療化合物は、アンフェタミン、アルモダフィニル、カフェイン、マジンドール、メチルフェニデート、モダフィニル、ピトリサント、レボキセチン、サメリサント、セルデクスメチルフェニデート、およびソルリウムフェトル、またはこれらの組み合わせであり得る。

【0123】

40

いくつかの処置レジメン（regiment）では、GHB送達化合物またはGHB関連化合物は、パーキンソン病、原発性パーキンソニズム、振戦麻痺、および特発性パーキンソニズムを罹患している被験体における睡眠障害の処置で特に有用であることが判明している。予防または改善される睡眠障害に応じて、GHB送達化合物またはGHB関連化合物は、別の治療化合物と組み合わせて与えられ得る。非限定的な例では、治療化合物は、アマンタジン、アプリンドル、アポモルヒネ、ベンズトロピン、ブロモクリプチン、カルビドパ、エンタカポン、フェノルドパム、イストラデフィリン、レボドパ（レドパ）、オピカポン、プラミベキソール、ラサギリン、ロピニロール、ロチゴチン、サフィナミド、トルカポン、トリヘキシフェニジル、アンフェタミン、アルモダフィニル、カフェイン、マジンドール、メチルフェニデート、モダフィニル、ピトリサント、レボキセチン、

50

サメリサント、セルデクスメチルフェニデート、およびソルリウムフェトル、またはこれらの組み合わせであり得る。

【0124】

さらに、処置方法に応じて、組成物を、1日に約2回、あるいは、1日に少なくとも約1回服用することができる。組成物を、例えば経口製剤として、経口投与のために製剤化し得るが、関連分野の当業者により、組成物を任意の投与方法（静脈内投与または鼻腔内投与を含むが、これらに限定されない）のために製剤化することができると認識されるべきである。

【0125】

また、GHB送達化合物、GHB関連化合物、または組成物を、キット、例えば、治療有効量の本開示のGHB送達化合物またはGHB関連化合物のうちのいずれか1つを含むキットとして提供することができる。また、キットは、使用および投与のための説明書を含み得る。また、GHB送達化合物または組成物を、単位剤形に製剤化することができる。この製剤化により、キットが1つの単位剤形または複数の単位剤形を含み得るので、容易な投与が可能になる。例えば、キット中のGHB送達化合物が1日1回30日間投与されることを意図される場合、このキットは、30の個別の単位剤形を含み得る。単位剤形は、例えば、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸濁剤、サシェ剤、スラリー剤、口腔錠、および／または坐剤であり得る。1つの態様では、単位剤形は、ブリスターパックまたは類似の単位投薬量の送達のための包装もしくはシステムとして包装されることができる。

【0126】

いくつかの態様では、キットは、さらなる治療化合物を含み得る。例えば、キットが神経変性疾患または障害を有する被験体に影響を及ぼす睡眠障害を処置するために使用されることを意図される場合、このキットは、アマンタジン、アプリンドル、アポモルヒネ、ベンズトロピン、プロモクリプチン、カルビドパ、エンタカポン、フェノルドパム、イストラデフィリン、レボドパ（レドパ）、オピカポン、プラミペキソール、ラサギリン、ロピニロール、ロチゴチン、サフィナミド、トルカポン、トリヘキシフェニジル、アンフェタミン、アルモダフィニル、カフェイン、マジンドール、メチルフェニデート、モダフィニル、ピトリサント、レボキセチン、サメリサント、セルデクスメチルフェニデート、ソルリウムフェトル、またはこれらの組み合わせをさらに含み得る。

【0127】

1つの態様では、GHB送達化合物またはGHB関連化合物は、液体剤形中に存在し、さらなる治療化合物は、経口散剤形態またはサシェ形態中に存在する。

【0128】

いくつかの態様では、さらなる治療化合物は、投与前にGHB送達化合物の液体剤形に添加される。いくつかの態様では、GHB送達化合物の単位用量は、最大許容投与量であり得る。最大許容投与量は、許容できない副作用を引き起こさないGHB送達化合物の最も高い用量である。これらの態様では、GHB送達化合物は、少なくとも約5 mL、あるいは、少なくとも約10 mL、あるいは、少なくとも約25 mL、あるいは、少なくとも約50 mL、あるいは、少なくとも約75 mL、またはあるいは、少なくとも約100 mLの液体剤形中に提供され得る。次いで、さらなる治療化合物は、液体剤形（例えば、ボトル）に添加され得、振盪されてGHB送達化合物と混合され得る。次いで、被験体は、液体剤形から組み合わせた用量を服飲するか、グラス、カップ、または他の送達容器に注ぎ得る。

【0129】

いくつかの態様では、本技術のGHB送達化合物は、約0.1 g～約18 g／日の範囲、あるいは、約1 g～約14 g／日の範囲、あるいは、約2 g～約10 g／日の範囲、あるいは、約4.5 g～約9 g／日の範囲のNaGHBの用量に対するモル当量である量で組成物中に存在する。当業者により、本明細書中に記載の技術および本明細書中の範囲が

、1日（すなわち、24時間）あたりを基準とした記載の範囲内の全ての部分範囲（およびこれらの部分範囲内の部分範囲）および1日（24時間）以内の分割用量を含むと認識されるべきである。例えば、とりわけ、0.1g～0.2g、～0.3g、～0.4g、～0.5g、～0.6g、～0.7g、～0.8g、～0.9g、～1.0g、～1.1g、～1.2g、～1.3g、～1.4g、～1.5g、～1.6g、～1.7g、～1.8g、～1.9g、～2.0g、～2.1g、～2.2g、～2.3g、～2.4g、～2.5g、～2.6g、～2.7g、～2.8g、～2.9g、～3.0g、～3.1g、～3.2g、～3.3g、～3.4g、～3.5g、～3.6g、～3.7g、～3.8g、～3.9g、4.0g、～4.1g、～4.2g、～4.3g、～4.4g、～4.5g、～4.6g、4.7g、～4.8g、～4.9g、～5.0g、～5.1g、～5.2g、～5.3g、～5.4g、～5.5g、～5.6g、～5.7g、～5.8g、～5.9g、～6.0g、～6.1g、～6.2g、～6.3g、～6.4g、～6.5g、～6.6g、～6.7g、～6.8g、～6.9g、～7.0g、～7.1g、～7.2g、～7.3g、～7.4g、～7.5g、～7.6g、～7.7g、～7.8g、～7.9g、～8.0g、～8.1g、～8.2g、～8.3g、～8.4g、～8.5g、～8.6g、～8.7g、～8.8g、～8.9g、9.0g、～9.1g、～9.2g、～9.3g、～9.4g、～9.5g、～9.6g、～9.7g、～9.8g、～9.9g、～10.0g、～10.1g、～10.2g、～10.3g、～10.4g、～10.5g、～10.6g、～10.7g、～10.8g、～10.9g、～11.0g、～11.1g、～11.2g、～11.3g、～11.4g、～11.5g、～11.6g、～11.7g、～11.8g、～11.9g、～12.0g、～12.1g、～12.2g、～12.3g、～12.4g、～12.5g、～12.6g、～12.7g、～12.8g、～12.9g、～13.0g、～13.1g、～13.2g、～13.3g、～13.4g、～13.5g、～13.6g、～13.7g、～13.8g、～13.9g、～14.0g、～14.1g、～14.2g、～14.3g、～14.4g、～14.5g、～14.6g、～14.7g、～14.8g、～15.0g、～15.1g、～15.2g、～15.3g、～15.4g、～15.5g、～15.6g、～15.7g、～15.8g、～15.9g、～16.0g、～16.1g、～16.2g、～16.3g、～16.4g、～16.5g、16.6g、～16.7g、～16.8g、～16.9g、～17.0g、17.1g、～17.2g、～17.3g、～17.4g、～17.5g、～17.6g、～17.7g、～17.8g、～17.9g、～18.0g。本技術をその適切な測定量（例えば、ミリグラム、グラムなど）の投薬範囲で必要に応じて治療的に服用することができると認識すべきである。

【0130】

合成スキーム

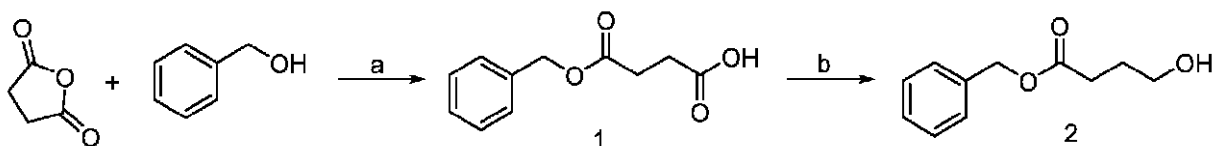
【0131】

本明細書中に記載の技術およびその利点は、以下の合成スキームを参照することによってより深く理解されるであろう。これらのスキームは、本技術の具体的な態様を説明するために提供される。これらの具体的なスキームを提供することにより、出願人は、本技術の範囲および趣旨を限定しない。

【0132】

ベンジルオーベンジルGHB（2）の合成：

【化33】



【0133】

10

20

30

40

50

スキーム 1. (a) TEA、DMAP、DCM; (b) $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 、THF
【0134】

オーベンジルーコハク酸 (1)

【0135】

無水コハク酸 (1 g、10 mmol) の無水 DCM (10 mL) 中の攪拌混合物に、ベンジルアルコール (1.2 g、11 mmol)、 Et_3N (1.1 g、11 mmol)、および触媒量の DMAP を室温で添加した。一晩の攪拌後、反応物を 100 mL の DCM で希釈し、5% NaHCO_3 水溶液 (3 × 50 mL) でさらに抽出した。水層を 0.5 M HCl で pH 3 に酸性化し、 EtOAc で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、次いで、真空下で蒸発させて、化合物 1 を白色固体として得た (1.58 g、76%)。

10

【0136】

オーベンジル GHB (2)

【0137】

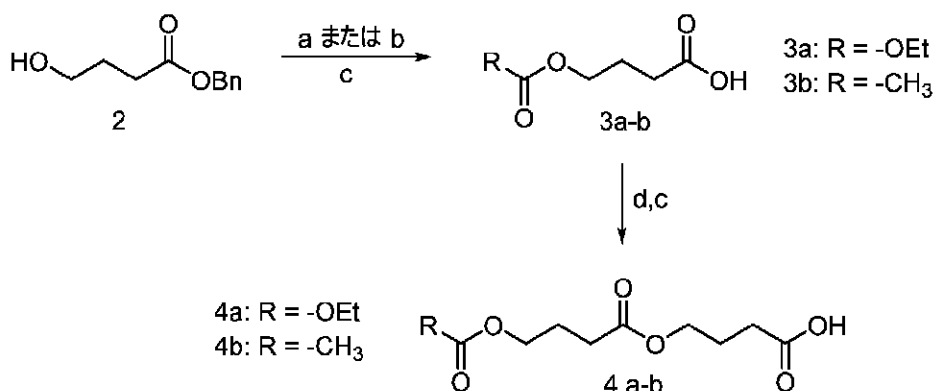
モノベンジルスクシナート 1 (1 g、4.8 mmol) の無水 THF (10 mL) 中の攪拌溶液に、ボランジメチルスルフィド (0.471 g、6.24 mmol) を -20°C で滴下により添加した。反応物を -20°C で 1 時間攪拌し、その後に室温でさらに 5 時間攪拌した。反応物を、氷浴上に置くことによって冷却し、150 mL の Et_2O で希釈した。エーテル層を K_2CO_3 溶液、水、およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで、真空下で蒸発させて、化合物 2 を無色の粘性液体として得た (0.484 g、52%)。

20

【0138】

3 CPr GHB 結合体 (4a~b) の合成:

【化34】



30

【0139】

スキーム 2. (a) クロロギ酸エチル、ピリジン、DCM、 $0 \sim 5^\circ\text{C}$; (b) Ac_2O 、ピリジン、DCM (化合物 3b について); (c) Pd/C 、 H_2 、 EtOH ; (d) 2、DCC、DMAP (触媒量)、DCM

40

【0140】

オー (エチルオキシカルボニル) - GHB (3a):

【0141】

クロロギ酸エチル (0.615 mL、6.42 mmol) の DCM (2 mL) 中の溶液を、ベンジル-4-ヒドロキシブチレート 2 (1.00 g、5.14 mmol) およびピリジン (0.62 mL、7.7 mmol) の DCM (10 mL) 中の溶液に $0 \sim 5^\circ\text{C}$ で添加した。反応混合物を、 $0 \sim 5^\circ\text{C}$ で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を EtOAc (100 mL) に溶解させ、5% NH_4Cl およびブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発乾固させて、ベンジルオー (エトキシカルボニル) - GHB を油状物質として得た (1.35 g、99%)。

50

【0142】

ベンジルO-（エトキシカルボニル）-GHB（1.3 g、4.85 mmol）、Pd/C（10% Pd、0.75 g）のEtOH（25 mL）中の懸濁液を、H₂（バルーン）下にて室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を、Celite（登録商標）で濾過した。濾液をEtOH（2×10 mL）で洗浄した。合わせた濾液を蒸発乾固させて、3aを油状物質として定量的収率で得た。

【0143】

3CPr O-（エトキシカルボニル）-GHB（4a）：

【0144】

DCC（0.54 g、2.62 mmol）のDCM（4 mL）中の溶液を、3a（0.44 g、2.5 mmol）、2（0.49 g、2.5 mmol）、およびDMAP（0.05 g）のDCM（10 mL）中の溶液に0～5℃で滴下により添加した。反応混合物を室温にし、3時間攪拌した。沈殿物を濾過し、DCMで洗浄し、合わせた濾液を蒸発乾固させた。粗生成物を分取HPLCによって精製して、O-ベンジル-3CPr O-（エトキシカルボニル）-GHBを油状物質として得た（0.75 g、85%）。 10

【0145】

O-ベンジル-3CPr O-（エトキシカルボニル）-GHB（0.74 g、2.1 mmol）およびPd/C（10% Pd、0.4 g）のEtOH（15 mL）中の懸濁液を、H₂（バルーン）下にて室温で1時間攪拌した。反応混合物をCelite（登録商標）で濾過した。濾液をEtOH（2×5 mL）で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で蒸発させ、乾燥させて、4aを油状物質として得た（0.51 g、92%）。 20

【0146】

O-アセチル-GHB（3b）：

【0147】

化合物2（0.6 g、3.09 mmol）、ピリジン（0.38 mL、4.6 mmol）、およびDMAP（0.05 g）のDCM（10 mL）中の溶液に、Ac₂O（0.36 mL、3.86 mmol）のDCM（2 mL）中の溶液を0～5℃で滴下により添加した。添加後、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応を水でクエンチし、DCMを減圧下で除去した。残渣をEtOAc（100 mL）に溶解させ、10% NH₄Cl水溶液、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾固させて、ベンジルO-アセチル-GHB（0.72 g、98%）を油状物質として得た。 30

【0148】

化合物3bを、上記の3aについて記載の手順と同一の手順に従って定量的収率で合成した。

【0149】

3CPr O-アセチル-GHB（4b）：

【0150】

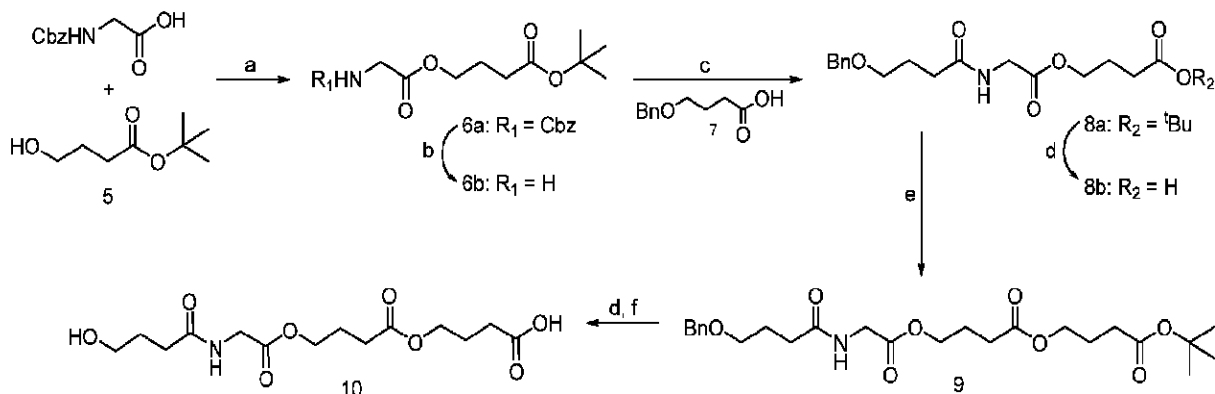
3CPr O-アセチル-GHB 4bを、4aと同一の合成手順に従って全収率75%で合成した。

【0151】

GHB-Gly-GHB-GHB（10）の合成：

40

【化 3 5】



10

【0152】

スキーム 3. (a) HATU、DIPEA、DMF；(b) Pd/C、H₂、MeOH；(c) 4-ベンジルオキシブタン酸、HATU、DIPEA、DMF；(d) TFA、DCM；(e) 5、HATU、DIPEA、DMF；(f) Pd/C、H₂、EtOH

【0153】

Cbz-Gly-GHB-^tBu (6a)

【0154】

ベンジルオキシ(カルボニル)グリシン(2g、9.56mmol)、HATU(4g、10.51mmol)、およびDIPEA(6.2g、47.8mmol)の、20mLの無水DMF中の攪拌溶液に、tert-ブチル4-ヒドロキシブタノアート5(1.53g、9.56mmol)をアルゴン雰囲気下にて室温で滴下により添加した。12時間の攪拌後、5%ピカルボナート水溶液に注ぐことによって反応をクエンチした。水層を3×50mLのEtOAcで抽出した。有機層を水およびブラインで連続的に洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機層を濾過し、真空下で蒸発させ、残渣をシリカゲル(EtOAc：ヘキサン、1：4)で精製して、化合物6aを得た(2.64g、78%)。

20

【0155】

Gly-GHB-^tBu (6b)

【0156】

6a(2.64g、7.5mmol)の無水EtOH(30mL)中の溶液を、H₂下でPd/C(1g)の存在下にて室温で攪拌した。2時間の攪拌後、反応物をCelite(登録商標)パッドで濾過し、濾液を真空下で蒸発させて、化合物6bを無色の粘性液体として定量的収率で得た。

30

【0157】

O-ベンジル-GHB-Gly-GHB-^tBu (8a)

【0158】

化合物8aを、6aについて記載の手順を採用することによって得た。収率：38%。

40

【0159】

O-ベンジル-GHB-Gly-GHB (8b)

【0160】

化合物8aを、DCM中30%のTFAを用いて室温で30分間処理した。反応完了後、溶媒を真空下で除去して、所望の生成物8bが粘着性固体として生成され、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0161】

O-ベンジル-GHB-Gly-GHB-GHB-^tBu (9)

【0162】

化合物9を、上記の手順(6aについて)を採用することによって合成した。

50

【0163】

GHB-Gly-GHB-GHB (10)

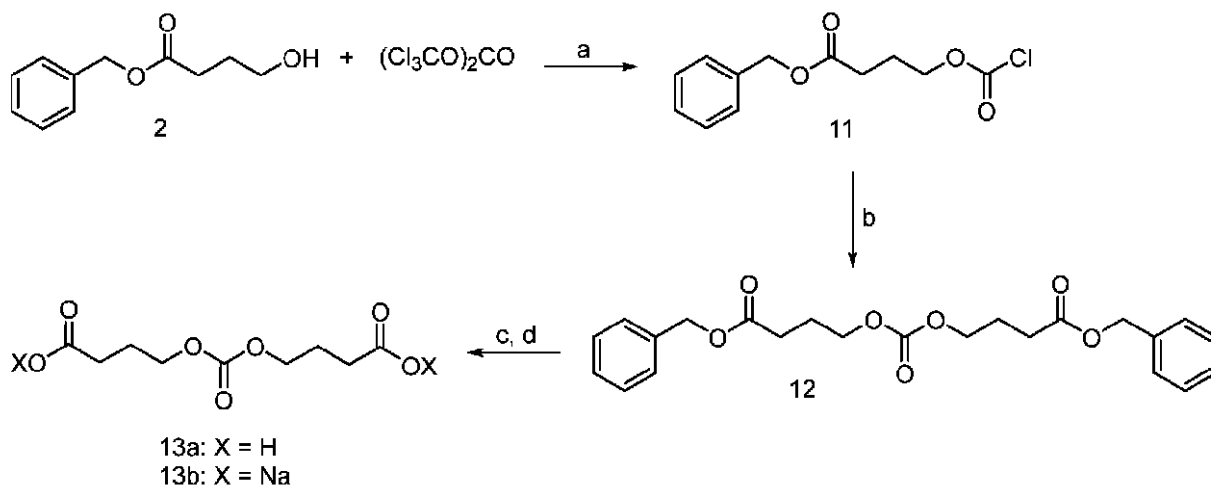
【0164】

化合物9の脱保護を、最初にDCM中30%のTFAを用いて行い、次いで、接触水素化して化合物10を得た。

【0165】

ビス(3CPr)カルボナート(13a~b)の合成:

【化36】



10

20

【0166】

スキーム4. (a) トリホスゲン、ピリジン、トルエン; (b) 2、N-メチルイミダゾール; (c) 1, 4-シクロヘキサジエン、Pd/C、MeOH; (d) NaHCO_3 、水/ CH_3CN

【0167】

ベンジル 4-クロロカルボニル-GHB (11)

【0168】

トリホスゲン (3 g、10.1 mmol) のトルエン (10 mL) 中の溶液を、氷水浴 (0~5°C) 上で冷却した。これに、無水ピリジン (0.913 g、11.6 mmol) を不活性雰囲気下で滴下により添加した。30分間の攪拌後、ベンジル 4-ヒドロキシブタノアート (1.5 g、7.7 mmol) を、反応混合物に滴下により添加した。氷水浴を除去し、反応物をさらに1.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、EtOAcで希釈した。有機層を水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。EtOAc層を濾過し、濾液を真空下で蒸発させると、クロロホルム誘導体11が無色油状物質として得られ、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

30

【0169】

ビス(ベンジル-3CPr)カルボナート(12)

【0170】

ベンジル 4-ヒドロキシブタノアート2 (0.755 g、3.89 mmol) の、3 mL のN-メチルイミダゾール中の溶液を、氷水浴 (0~5°C) 上に不活性雰囲気下で冷却した。これに、クロロホルム11 (1 g、3.89 mmol) のDCM (2 mL) 中の溶液を滴下により添加した。氷水浴を除去し、さらに2時間反応させた。EtOAcで希釈することによって反応をクエンチした。EtOAc層を水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。有機層を真空下で蒸発させ、残渣をシリカゲル (ヘキサン: EtOAc、9:1) で精製して、所望の生成物12を粘性液体として得た (1.2 g、74%)。

40

【0171】

ビス(3CPr)カルボナート(13a)

50

【0172】

不活性雰囲気下のジベンジル 4, 4' - (カルボニルビス (オキシ)) ジブチレート 12 (1.03 g、2.49 mmol) の、20 mL の無水メタノール中の攪拌溶液に、1, 4 - シクロヘキサジエン (2 g、24.9 mmol、10 当量)、および 10% Pd/C (2 g) を添加した。TLC 分析によって検出した場合に前駆体が 90 分までに完全に消費されていることが見出された。懸濁液を Celite (登録商標) パッドで濾過し、濾液を真空下で蒸発させて、所望の化合物 13a をワックス状固体として得た (0.54 g、92%)。

【0173】

ビス (3CPr) カルボナート、二ナトリウム (13b)

10

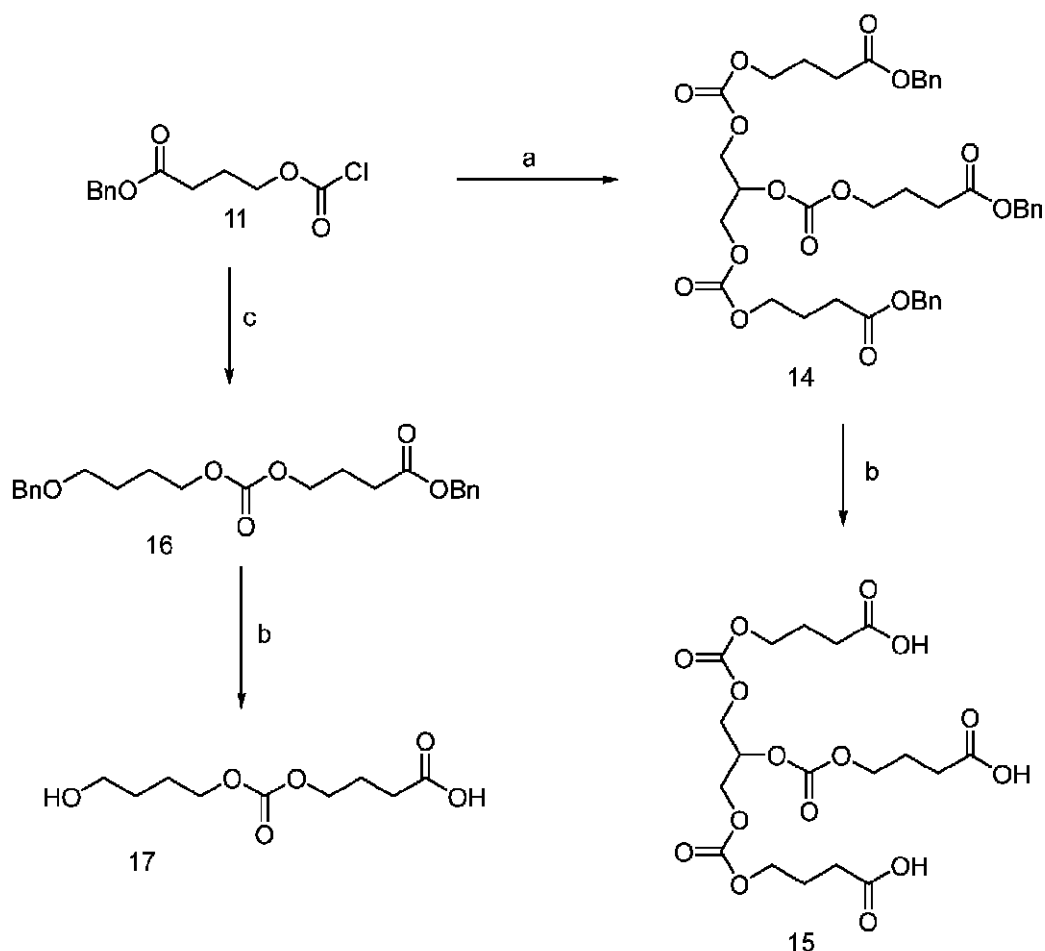
【0174】

酸 13a を、2 当量の NaHCO₃ 溶液で処理することによってそのナトリウム塩に変換した。前述の溶液を凍結乾燥させて、二ナトリウム塩 13b を白色固体として得た。収率：定量的。

【0175】

3CPr カルボナートの合成：

【化37】



20

30

40

【0176】

スキーム 5. (a) グリセロール、ピリジン、CHCl₃; (b) Pd/C、H₂、EtOH; (c) 4-ベンジルオキシブタノール、ピリジン、DCM

【0177】

グリセロールトリス (O-ベンジル-3CPr カルボナート) (14)

【0178】

グリセロール (0.103 g、1.12 mmol) およびピリジン (1 mL) のクロロ

50

ホルム (9 mL) 中の溶液に、クロロホルマート 11 (1.024 g、4 mmol) の CHCl_3 (2 mL) 中の溶液を 0~5℃ で滴下により添加した。反応混合物を、0~5℃ で 5 時間攪拌し、水 (数滴) でクエンチし、減圧下で蒸発させた。残渣を EtOAc (100 mL) に溶解させ、水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、カルボナート誘導体 14 (0.42 g、56%) を油状物質として得た。

【0179】

グリセロールトリス (3 CPr カルボナート) (15) :

【0180】

化合物 14 (0.4 g、0.53 mmol)、Pd/C (0.6 g) の MeOH/EtOH (1:1、15 mL) 中の懸濁液を、 H_2 (バルーン) 下にて室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、MeOH (3×5 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で蒸発させて、カルボナート誘導体 15 (0.22 g、86%) を粘性油状物質として得た。

10

【0181】

O-ベンジル-4-ヒドロキシブチル-O-ベンジル-3 CPr カルボナート (16)

【0182】

4-ベンジルオキシブタノール (0.27、1.5 mmol) およびピリジン (0.25 mL、3 mmol) の DCM (8 mL) 中の溶液に、クロロホルマート 11 (0.385 g、1.5 mmol) の DCM (2 mL) 中の溶液を 0℃ で添加した。反応混合物を 0℃ で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を EtOAc (80 mL) に溶解させ、水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発乾固させた。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、カルボナート誘導体 16 (0.41 g、68%) を油状物質として得た。

20

【0183】

4-ヒドロキシブチル 3 CPr カルボナート (17)

【0184】

16 (0.41 g、1.02 mmol)、Pd/C (0.4 g) の EtOH (15 mL) 中の懸濁液を、 H_2 (バルーン) 下にて室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、EtOH (2×5 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で蒸発させて、4-ヒドロキシブチル 3 CPr カルボナート 17 (0.21 g、93%) を油状物質として得た。

30

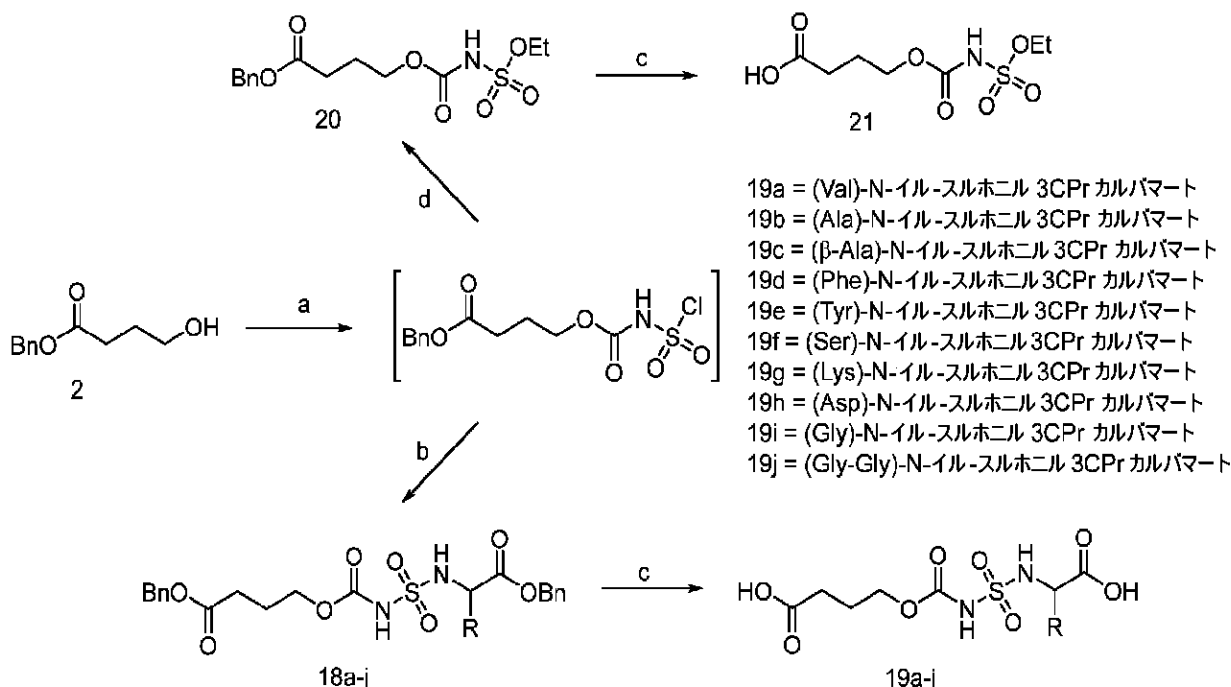
【0185】

スルホニル 3 CPr カルバマート (19a~j および 21) の合成:

40

50

【化 3 8】



10

20

【0186】

スキーム 6. DCM、0～5℃；(b) TEA、ベンジル保護アミノ酸、DCM、0～5℃；(c) Pd/C、H₂、EtOH；(d) NH₃/EtOH

【0187】

オーベンジル- (Val) -N-イル-スルホニルオーベンジル-3CPy カルバマート (18a)

【0188】

ベンジル-4-ヒドロキシブチレート 2 (0.3 g、1.55 mmol) の DCM (10 mL) 中の溶液に、クロロスルホニルイソシアナート (0.135 mL、1.55 mmol) の DCM (1 mL) 中を 0℃ で添加した。0℃ で 1 時間の攪拌後、Val-OBn・HCl (0.38 g、1.55 mmol) および TEA (0.54 mL、3.9 mmol) を添加し、反応混合物を 0℃ で 1.5 時間攪拌した。反応を水 (数滴) でクエンチし、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を EtOAc (120 mL) に溶解させ、2% NaHSO₄ (70 mL)、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発乾固させて、18a (0.71、90%) を油状物質として得た。

30

【0189】

(Val) -N-イル-スルホニル 3CPy カルバマート (19a)

【0190】

18a (0.7 g、1.38 mmol)、Pd/C (0.65 g) の EtOH (25 mL) 中の懸濁液を、H₂ (バルーン) 下にて室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を Celite (登録商標) で濾過し、EtOH (2×10 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で蒸発させ、乾燥させて、19a を白色固体として得た (0.43 g、95%)。

40

【0191】

(アミノ酸) -N-イル-スルホニル 3CPy カルバマート (19b～j)

【0192】

(Ala) -N-イル-スルホニル 3CPy カルバマート (19b)、(β-Ala) -N-イル-スルホニル 3CPy カルバマート (19c)、(Phe) -N-イル-スルホニル 3CPy カルバマート (19d)、(Tyr) -N-イル-スルホニル 3CPy カルバマート (19e)、(Ser) -N-イル-スルホニル 3CPy カルバマート (19f)、(Lys) -N-イル-スルホニル 3CPy カルバマート (19g)、(Asp)

50

－N－イルースルホニル 3 C P r カルバマート (19 h)、(G l y)－N－イルースルホニル 3 C P r カルバマート (19 i)、および (G l y－G l y)－N－イルースルホニル 3 C P r カルバマート (19 j) を、19 a について記載の合成手順と同一の合成手順に従って合成した。

【0193】

エトキシスルホニル O－ベンジル－3 C P r カルバマート (20)

【0194】

ベンジル－4－ヒドロキシブチラート 2 (0.29 g、1.49 mmol) の D C M (10 mL) 中の溶液に、クロロスルホニルイソシアナート (0.135 mL、1.49 mmol) を 0～5℃で添加した。0～5℃で 1.5 時間の攪拌後、エタノール性アンモニア (2 M、1.5 mL) を添加し、反応混合物を 0～5℃で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を E t O A c (100 mL) に溶解させ、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発乾固させた。粗生成物を分取 H P L C によって精製して、20 (0.24 g、47%) を油状物質として得た。

10

【0195】

エトキシスルホニル 3 C P r カルバマート (21)

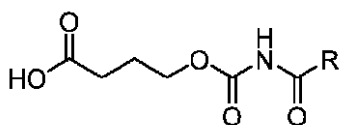
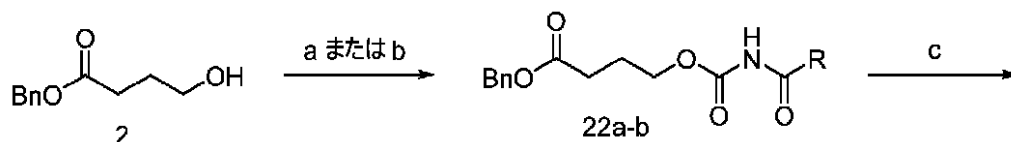
【0196】

化合物 20 を、18 a について記載の手順と同一の手順に従って脱保護して、表題化合物 21 を油状物質として得た。

【0197】

アシル 3 C P r カルバマート (23 a～b) の合成：

【化 39】



23a: R = Ph
23b: R = EtO

30

【0198】

スキーム 7. (a) ベンゾイルイソシアナート、D C M；(b) エトキシカルボニルイソシアナート、D C M；(c) P d / C、 H_2 、E t O H

【0199】

ベンゾイル O－ベンジル－3 C P r カルバマート (22 a)

【0200】

ベンジル－4－ヒドロキシブタノアート 2 (0.29 g、1.5 mmol) の D C M (8 mL) 中の溶液に、ベンゾイルイソシアナート (0.25 g、1.7 mmol) の D C M 中の溶液を 0～5℃で添加した。反応混合物を、0～5℃でさらに 1 時間攪拌し、次いで、水 (数滴) でクエンチした。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を E t O A c (75 mL) に溶解させ、水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発乾固させた。粗生成物を分取 H P L C によって精製して、22 a を油状物質として得た (0.45 g、88%)。

40

【0201】

ベンゾイル 3 C P r カルバマート (23 a)

【0202】

50

化合物 22a (0.45 g、1.31 mmol)、Pd/C (0.25 g、10% Pd) の EtOH (15 mL) 中の懸濁液を、H₂ (バルーン) 下にて室温で 2.5 時間撹拌した。反応混合物を、Celite (登録商標) で濾過した。濾液を EtOH (2 × 8 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で蒸発させて、23a (0.32 g、97%) を白色固体として得た。

【0203】

N-(エトキシカルボニル) 3CPr カルバマート (23b)

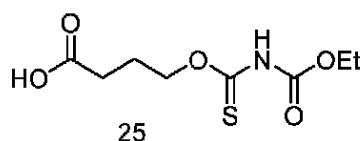
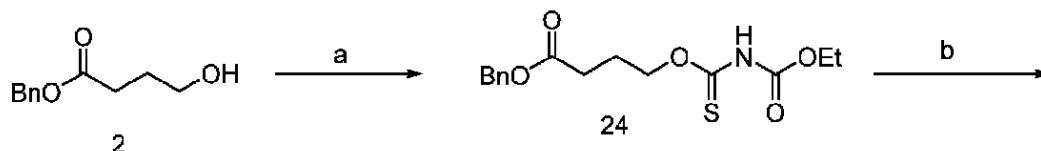
【0204】

化合物 23b を、23a について記載の手順と同一の手順に従って白色固体として全収率 71% で合成した。

【0205】

N-(エトキシカルボニル) 3CPr チオカルバマート (25) の合成：

【化 40】



【0206】

スキーム 8. (a) EtOC(O)NCS、TEA、DCM；(b) Pd/C、H₂、EtOH

【0207】

N-(エトキシカルボニル) O-ベンジル-3CPr チオカルバマート (24)

【0208】

ベンジル-4-ヒドロキシブタノアート 2 (0.72 g、3.7 mmol) および TEA (0.82 mL、5.9 mmol) の DCM (10 mL) 中の溶液に、エトキシカルボニルイソチオシアナート (0.56 mL、4.8 mmol) を 0~5℃ で添加した。混合物を 0~5℃ で 3 時間撹拌した。反応を水 (数滴) でクエンチし、溶媒を蒸発乾固させた。残渣を EtOAc (100 mL) に溶解させ、10% NH₄Cl 水溶液 (50 mL)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発乾固させた。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、化合物 24 を油状物質として得た (0.35 g、29%)。

【0209】

N-(エトキシカルボニル) 3CPr チオカルバマート (25)

【0210】

前述の接触水素化下での 24 の脱保護により、化合物 25 を収率 98% で得た。

【0211】

フェニルスルホニル 3CPr カルバマート (27) の合成：

10

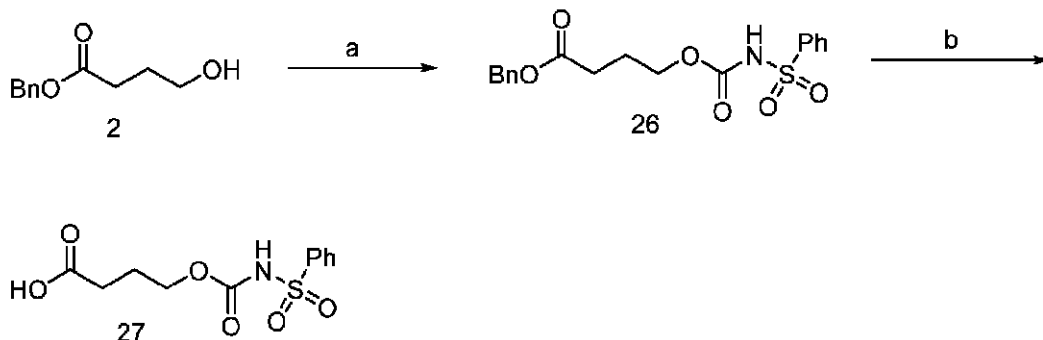
20

30

40

50

【化 4 1】



10

【0 2 1 2】

スキーム 9. (a) PhC(O)NCO、DCM; (b) Pd/C、H₂、EtOH

【0 2 1 3】

フェニルスルホニル O-ベンジル-3 CPr カルバマート (26)

【0 2 1 4】

ベンジル-4-ヒドロキシブタノアート 2 (0.41 g、2.1 mmol) の DCM (10 mL) 中の溶液に、ベンゼンスルホニルイソシアナート (0.35 mL、2.6 mmol) の DCM (2 mL) 中の溶液を 0~5℃で添加した。反応混合物を 0~5℃でさらに 2 時間攪拌し、水 (数滴) でクエンチし、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、26 を油状物質として得た (0.62 g、78%)。

20

【0 2 1 5】

フェニルスルホニル 3 CPr カルバマート (27)

【0 2 1 6】

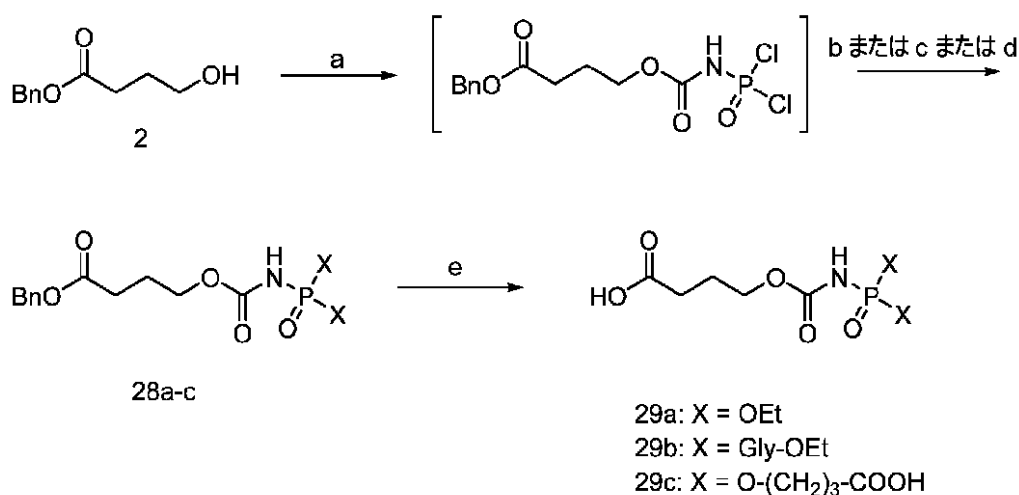
化合物 26 (0.61 g、1.61 mmol)、Pd/C (0.31 g、10% Pd) の EtOH (15 mL) 中の懸濁液を、H₂ (バルーン) 下にて室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を、Celite (登録商標) で濾過した。濾液を EtOH (2×8 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で蒸発させて、27 (0.41 g、89%) を固体として得た。

30

【0 2 1 7】

ホスホリル 3 CPr カルバマート (29a~c) の合成:

【化 4 2】



40

【0 2 1 8】

スキーム 10. (a) ジクロロホスホリルイソシアナート、DCM; (b) NaOEt

50

、EtOH；(c) Gly-OEt・HCl、TEA、DCM；(d) 2、ピリジン、DCM；(e) Pd/C、H₂、EtOH

【0219】

ジエトキシホスホリルO-ベンジル-3CPrカルバマート(28a)

【0220】

ジクロロホスホリルイソシアナート(0.142mL、1.44mmol)を、ベンジル-4-ヒドロキシブタノアート(0.28g、1.44mmol)のDCM(10mL)中の溶液に0～5℃で添加した。反応混合物を、0～5℃で1時間攪拌した。NaOEtのEtOH中の溶液(1.5mL、21wt%)を、0～5℃で滴下により添加した。混合物を0～5℃で3時間攪拌し、次いで、10%NH₄Cl水溶液(10mL)でクエンチした。DCMを減圧下で除去した。残渣を、EtOAc(80mL)と10%NH₄Cl水溶液(50mL)との間で分配した。EtOAc部分をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾固させた。粗生成物を分取HPLCによって精製して、28a(0.36g、67%)を油状物質として得た。

10

【0221】

ジエトキシホスホリル3CPrカルバマート(29a)

【0222】

28a(0.36g、0.96mmol)、Pd/C(10%Pd、0.16g)のEtOH(12mL)中の懸濁液を、H₂(バルーン)下で1.5時間攪拌した。反応混合物を、Celite(登録商標)で濾過し、EtOH(2×4mL)で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で蒸発させて、化合物29aを油状物質として定量的収率で得た。

20

【0223】

ビス(O-エチルグリシン)-ホスホリルO-ベンジル-3CPrカルバマート(28b)

【0224】

ベンジル-4-ヒドロキシブタノアート2(0.27g、1.39mmol)のDCM(10mL)中の溶液に、ジクロロホスホリルイソシアナート(0.137mL、1.39mmol)を0～5℃で添加した。混合物を、0～5℃で1.5時間攪拌した。Gly-OEt・HCl(0.43g、3.05mmol)およびTEA(0.55mL、4mmol)を添加し、反応混合物を0～5℃で2時間攪拌し、次いで、室温で1時間攪拌した。反応を水でクエンチし、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をEtOAc(100mL)に入れ、10%NH₄Cl水溶液およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾固させた。生成物を分取HPLCによって精製して、28bを油状物質として得た(0.44g、65%)。

30

【0225】

ビス(O-エチルグリシン)-ホスホリル3CPrカルバマート(29b)

【0226】

化合物28bを、27aについて記載の手順と同一の手順に従って脱保護して、化合物29bを収率81%で得た。

【0227】

ビス(3CPr)-ホスホリルO-ベンジル-3CPrカルバマート(28c)

【0228】

ベンジル-4-ヒドロキシブタノアート2(0.74g、3.78mmol)のDCM(12mL)中の溶液に、ジクロロホスホリルイソシアナート(0.125mL、1.26mmol)およびピリジン(0.32mL、4mmol)を0～5℃で添加した。反応混合物を0～5℃で5時間攪拌し、次いで、室温で2時間攪拌した。反応を水でクエンチし、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をEtOAc(100mL)に入れ、10%NH₄Cl水溶液(40mL)およびブライン(40mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾固させた。生成物を分取HPLCによって精製して、28cを油状物質として得た(0.43g、51%)。

40

50

【0229】

ビス(3CPr)－ホスホリル3CPrカルバマート(29c)

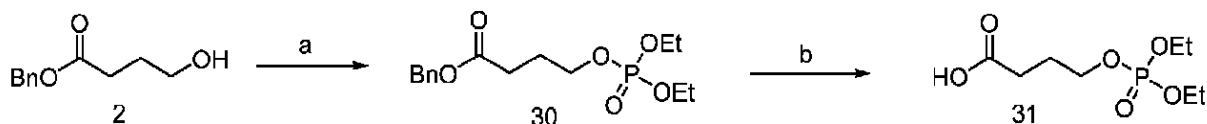
【0230】

化合物28cを、27aについて記載の手順と同一の手順に従って脱保護して、化合物29cを定量的収率で得た。

【0231】

ジエチル3CPrホスファート(31)の合成：

【化43】



10

【0232】

スキーム11. (a) ジエチルクロロホスファート、ピリジン、DCM；(b) Pd/C、H₂、EtOH

【0233】

ジエチルO－ベンジル－3CPrホスファート(30)

【0234】

ジエチルクロロホスファート(0.58mL、4mmol)のDCM(3mL)中の溶液を、ベンジル－4－ヒドロキシブタノアート2(0.625g、3.2mmol)およびピリジン(0.77mL、9.5mmol)のDCM(10mL)中の溶液に0～5℃で添加した。反応混合物を0～5℃で3時間攪拌し、水でクエンチし、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をEtOAc(100mL)に入れ、10%NH₄Cl水溶液(50mL)、5%NaHCO₃水溶液(50mL)、およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾固させた。ホスファート誘導体を分取HPLCによって精製して、ジエチルO－ベンジル－3CPrホスファート30を油状物質として得た(0.9g、85%)。

20

【0235】

ジエチル3CPrホスファート(31)

30

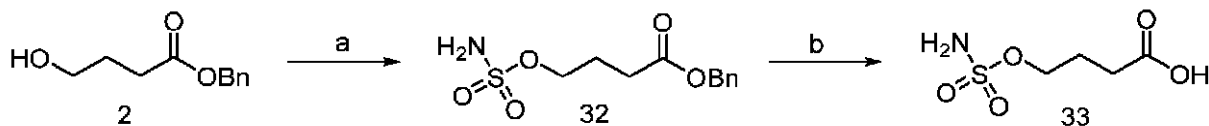
【0236】

前述の接触水素化下での30の脱保護により、化合物31を油状物質として収率96%で得た。

【0237】

3CPrスルファマートの合成：

【化44】



40

【0238】

スキーム12. (a) スルファモイルクロリド、ジメチルアセトアミド、0～5℃；(b) Pd/C、H₂、EtOH

【0239】

O－ベンジル－3CPrスルファマート(32)

【0240】

ベンジル－4－ヒドロキシブタノアート2(1.1g、5.66mmol)のジメチルアセトアミド(5mL)中の溶液に、スルファモイルクロリド(1.31g、11.34mmol)を0～5℃で添加した。反応混合物を0～5℃で1時間攪拌し、次いで、10

50

% NaCl 水溶液 (975 mL) に注いだ。水溶液を EtOAc (100 mL) で抽出し、抽出物を 10% NaCl 水溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発乾固させた。粗生成物をシリカゲル (EtOAc : ヘキサン、1 : 1) で精製して、32 を油状物質として得た (1.41 g、91%)。

【0241】

3CPr スルファマト (33)

【0242】

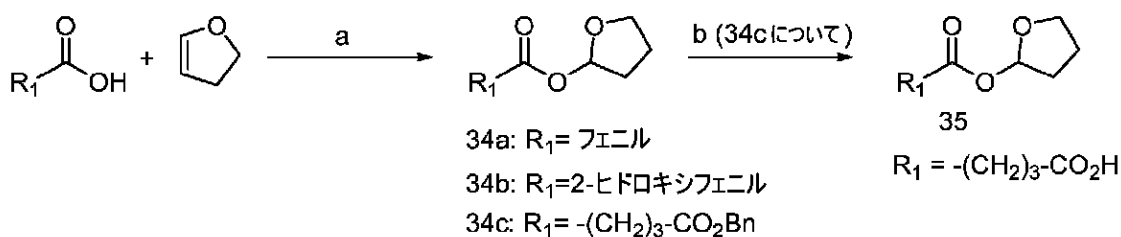
32 (0.93 g) および Pd/C (0.4 g) の EtOH (25 mL) 中の懸濁液を、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を Celite (登録商標) で濾過し、濾液を EtOH (2 × 10 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で蒸発させて、33 を白色固体として定量的収率で得た。

10

【0243】

(2-THF) エステル (34a ~ b および 35) の合成：

【化45】



20

【0244】

スキーム 13. (a) PPTS、DCM; (b) Pd/C、H₂、EtOH

【0245】

(2-THF) ベンゾアート (34a)

【0246】

安息香酸 (1 g、8.2 mmol) およびピリジニウム p-トルエンスルホナート (PPTS) (0.021 g、0.08 mmol) の無水 DCM 中の溶液を、氷水浴 (0 ~ 5 °C) 上で攪拌しながら冷却した。この混合物に、2, 3-ジヒドロフラン (0.743 g、10.6 mmol) を不活性雰囲気下で滴下により添加した。添加が完了した時点で、氷水浴を除去した。反応を TLC によってモニタリングし、完了時に停止させた。反応混合物を分液漏斗中に移し、DCM で希釈し、有機層を 5% NaHCO₃ 水溶液およびブライン溶液で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で蒸発させ、残渣をシリカゲル (ヘキサン : EtOAc、9 : 1) で精製して、34a (1.1 g、72%) を無色の液体として得た。

30

【0247】

(2-THF) サリチラート (34b)

【0248】

(2-THF) サリチラート (34b) を、上記の手順に従って収率 67% で無色の液体として合成した。

40

【0249】

ベンジル (2-THF) グルタラート (34c)

【0250】

モノ-ベンジルグルタラート (0.5 g、2.25 mmol) および 5 mg のピリジニウム p-トルエンスルホナート (PPTS) (0.02 mmol) の無水ジクロロメタン中の攪拌溶液に、2, 3-ジヒドロフラン (0.205 g、2.93 mmol) を不活性雰囲気下にて 0 °C で滴下により添加した。反応混合物を、室温までゆっくり加温した。反応を TLC によってモニタリングし、完了時に停止させた。反応混合物を分液漏斗中に移し、DCM で希釈し、有機層を 5% NaHCO₃ 水溶液およびブライン溶液で洗浄した。

50

有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で蒸発させた。残渣を、ショートシリカゲルカラム（ヘキサン： EtOAc 、9：1）に通して、所望の生成物 34c を無色の液体として得た（0.570 g、87%）。

【0251】

O-（2-THF）-グルタル酸（35）

【0252】

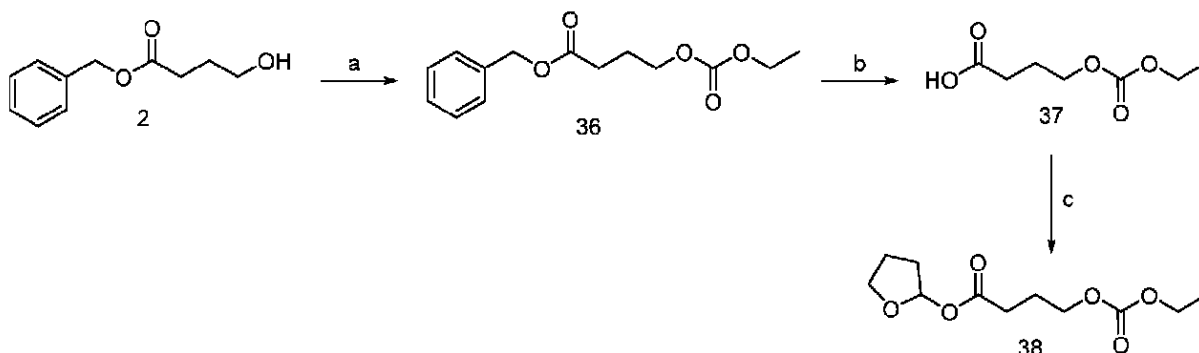
ベンジル（2-THF）グルタレート 34c（0.57 g、1.95 mmol）を無水テトラヒドロフランに溶解させ、 H_2 下で 10% Pd/C （0.6 g）の存在下にて室温で攪拌した。3 時間後、懸濁液を、Celite（登録商標）パッドに通した。濾液を真空下で除去して、所望の生成物 35（0.337 g、86%）を粘性液体として得た。

10

【0253】

O-（2-THF）O-（エトキシカルボニル）-GHB（38）の合成：

【化46】



20

【0254】

スキーム 14.（a）クロロギ酸エチル、ピリジン；（b） Pd/C 、 H_2 、THF；（c）PPTS、DCM

【0255】

ベンジル O-（エトキシカルボニル）-4-ヒドロキシブチレート（36）

【0256】

攪拌しながら、クロロギ酸エチル（0.805 g、7.42 mmol）を、ベンジル 4-ヒドロキシブチレート 2（1.2 g、6.18 mmol）の無水ピリジン（15 mL）中の溶液に不活性雰囲気下にて 0～5℃で滴下により添加した。反応物を、室温までゆっくり加温し、攪拌した。2 時間後、反応を停止させ、体積を真空下で減少させた。残渣を EtOAc に入れ、有機層を、飽和 NH_4Cl 水溶液、水、およびブライン溶液で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲル（ヘキサン： EtOAc 、9：1）で精製して、カルボナート誘導体 36 を粘性液体として得た。

30

【0257】

O-（エトキシカルボニル）-GHB（37）

40

【0258】

化合物 36（0.68 g、3.9 mmol）の無水 THF（25 mL）中の溶液を、 H_2 雰囲気下で 10% Pd/C （0.2 g）の存在下にて室温で攪拌した。3 時間後、反応を停止させ、Celite（登録商標）パッドに通した。濾液を真空下で蒸発させて、O-（エトキシカルボニル）-GHB 37 を粘性液体として得た。収率：0.45 g（65%）。

【0259】

O-（2-THF）O-（エトキシカルボニル）-GHB（38）

【0260】

化合物 37（0.45 g、2.55 mmol）および 8 mg の p-トルエンピリジニウ

50

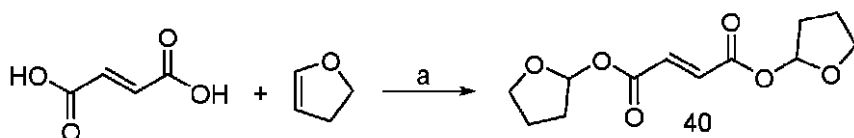
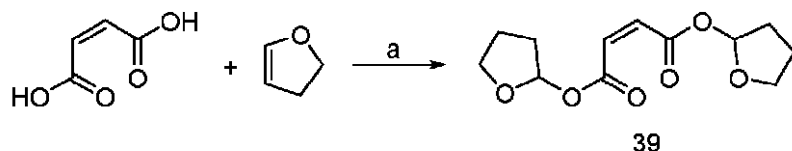
ムスルホナート (0.03 mmol) の無水ジクロロメタン中の攪拌溶液に、2,3-ジヒドロフラン (0.233 g、3.32 mmol) を不活性雰囲気下にて 0℃ で滴下により添加した。反応混合物を、室温までゆっくり加温した。反応を TLC によってモニタリングし、完了時に停止させた。反応混合物を分液漏斗中に移し、DCM で希釈し、有機層を 5% NaHCO₃ 水溶液およびブライン溶液で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で蒸発させた。残渣をショートシリカゲルカラム (ヘキサン: EtOAc、9:1) に通して、所望の生成物 38 を粘性液体として得た (0.385 g、61%)。

【0261】

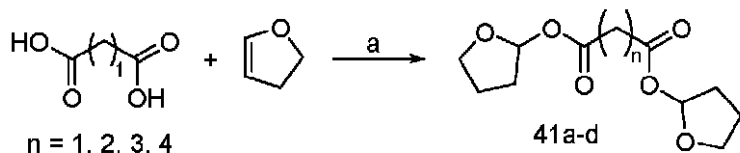
ビス(2-THF)カルボキシラート(39、40、41a~d)の合成。

10

【化47】



20



【0262】

スキーム15. (a) PPTS、DCM

【0263】

ビス(2-THF)マレアート(39)

30

【0264】

攪拌しながら、2,3-ジヒドロフラン (1.2 g、16.8 mmol) を、マレイン酸 (0.75 g、6.5 mmol) およびピリジニウム p-トルエンスルホナート (PPTS) (0.033 g、0.13 mmol) の無水 DCM 中の溶液に、不活性雰囲気下にて氷水浴 (0~5℃) 上で滴下により添加した。添加が完了した時点で、氷水浴を除去した。反応を TLC によってモニタリングし、完了時に停止させた。反応混合物を分液漏斗中に移し、DCM で希釈し、有機層を 5% NaHCO₃ 水溶液およびブライン溶液で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で蒸発させた。残渣をショートシリカゲルカラム (ヘキサン: EtOAc、9:1) に通して、39 (1.39 g、85%) をワックス状固体として得た。

40

【0265】

ビス(2-THF)フマレート(40)

【0266】

ビス(2-THF)フマレート(40)を、上記の手順(39について)に従って収率75%で粘性液体として合成した。

【0267】

ビス(2-THF)ジカルボキシラート(41a~d)

【0268】

同様に、化合物ビス(2-THF)グルタレート(41a)、ビス(2-THF)スク

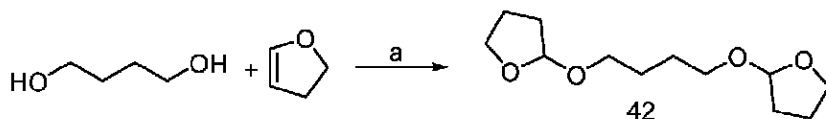
50

シナート (41b)、ビス(2-THF)マロナート(41c)、およびビス(2-THF)アジパート(41d)を、無色の粘性液体としてそれぞれ収率61%、67%、53%、および73%で得た。

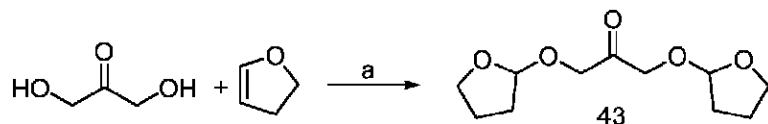
【0269】

ビス-O-(2-THF)エーテル(42および43)の合成。

【化48】



10



【0270】

スキーム16. (a) PPTS、DCM

【0271】

ビス-O-(2-THF)BD(42)

【0272】

攪拌しながら、2,3-ジヒドロフラン(0.778g、11.1mmol)を、1,4-ブタンジオール(0.5g、5.5mmol)およびピリジニウムp-トルエンスルホナート(PPTS)(0.028g、0.11mmol)の無水DCM中の溶液に、不活性雰囲気下にて氷水浴(0~5℃)上で滴下により添加した。添加が完了した時点で、氷水浴を除去した。反応をTLCによってモニタリングし、完了時に停止させた。反応混合物を分液漏斗中に移し、DCMで希釈し、有機層を5%NaHCO₃水溶液およびブライン溶液で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で蒸発させた。残渣をショートシリカゲルカラム(ヘキサン:EtOAc、9:1)に通して、化合物42(1.06g、84%)を無色油状物質として得た。

20

【0273】

ビス-O-(2-THF)1,3-ジヒドロキシプロパノン(43)

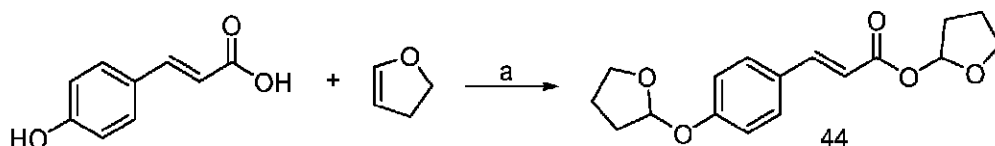
【0274】

ビス-O-(2-THF)1,3-ジヒドロキシプロパノン(43)を、上記と同一の手順に従って収率66%で無色油状物質として合成した。

【0275】

(2-THF)のクマリン酸結合体の合成(44)：

【化49】



40

【0276】

スキーム17. (a) PPTS、DCM

【0277】

(2-THF)O-(2-THF)p-クマラート(44)

【0278】

攪拌しながら、2,3-ジヒドロフラン(0.194g、2.77mmol)を、p-クマリン酸(0.35g、2.13mmol)およびp-トルエンピリジニウムスルホナ

50

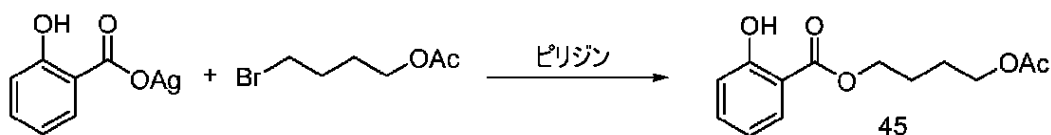
ート (0.005 g、0.02 mmol) の無水ジクロロメタン中の混合物に、不活性雰囲気下にて 0℃ で滴下により添加した。混合物を、室温までゆっくり加温した。反応を TLC によってモニタリングし、完了時に停止させた。反応混合物を分液漏斗中に移し、DCM で希釈し、有機層を 5% NaHCO₃ 水溶液およびブライン溶液で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で蒸発させた。残渣をショートシリカゲルカラム (ヘキサン: EtOAc、9:1) に通して、所望の生成物 44 (0.222 g、34%) を粘性液体として得た。

【0279】

Ｏ－アセチル－４－ヒドロキシブチルサリチラート (45) の合成：

【化50】

10



【0280】

スキーム 18.

【0281】

Ｏ－アセチル－４－ヒドロキシブチルサリチラート (45)

【0282】

20

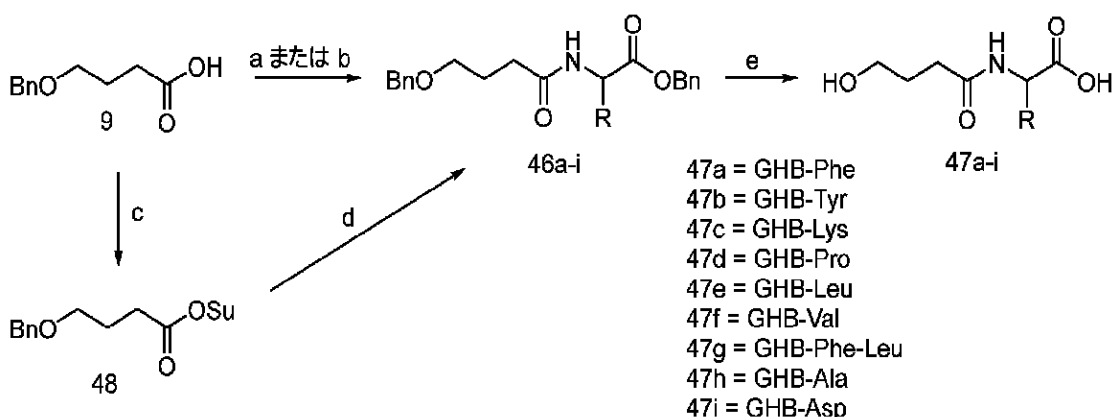
攪拌しながら、酢酸 4-ブロモブチル (0.8 g、4.1 mmol) を、サリチル酸銀 (1 g、4.1 mmol) の無水ピリジン (10 mL) 中の溶液に室温で滴下により添加した。一晩の攪拌後、溶媒を真空下で減少させ、残渣を EtOAc に入れた。有機層を飽和 NH₄Cl 溶液、水、およびブラインで洗浄した。EtOAc 層を無水 Na₂SO₄ によって回収し、濾過した。濾液を真空下で蒸発させ、残渣をシリカゲル (ヘキサン: EtOAc、9:1) で精製して、所望の生成物 45 (0.297 g、37%) を粘性液体として得た。

【0283】

GHB アミド (47a~i) の合成：

【化51】

30



40

【0284】

スキーム 19. (a) HOBt、DCC、THF；(b) HATU、DIPEA、DMF；(c) HOSu、DCC、THF；(d) アミノ酸／ペプチドベンジルエステル、THF；(e) Pd/C、H₂、EtOH、または MeOH (47c について)

【0285】

Ｏ－ベンジル－GHB－Phe－Ｏ－ベンジル (46a)

【0286】

４－ベンジルオキシブタン酸 (0.3 g、1.5 mmol)、HOBt (0.23 g、

50

1.6 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液に、DCC (0.33 g、1.6 mmol) の THF (3 mL) 中を室温で滴下により添加した。1 時間の攪拌後、TEA (0.42 mL、3 mmol) および Phe-OBn·HCl (0.46 g、1.57 mmol) を添加した。反応混合物を、室温で 4 時間攪拌し、次いで、濾過した。濾液を蒸発乾固させた。残渣を EtOAc (100 mL) に溶解させ、得られた溶液を 10% NH₄Cl 水溶液 (50 mL)、5% NaHCO₃ 水溶液 (50 mL)、およびブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発乾固させた。粗生成物をシリカゲルで精製して、O-ベンジル-GHB-Phe 46a (0.61 g、93%) を得た。

【0287】

GHB-Phe (47a)

10

【0288】

46a (0.61 g、1.4 mmol)、Pd/C (0.5 g、10% Pd) の EtOH (15 mL) 中の懸濁液を、H₂ (バルーン) 下にて室温で 5 時間攪拌し、反応混合物を Celite (登録商標) で濾過し、濾液を EtOH (2×8 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で蒸発させて、47a (0.33 g、94%) を固体として得た。

【0289】

GHB-Tyr (47b)、GHB-Lys (47c)、および GHB-Pro (47d) を、47a について記載の手順と同一の手順に従って合成した。

【0290】

O-ベンジル-GHB-Leu-O-ベンジル (46e)

20

【0291】

4-ベンジルオキシブタン酸 (0.305 g、1.5 mmol)、NHS (0.182 g、1.57 mmol) の THF (9 mL) 中の溶液に、DCC (0.325 g、1.57 mmol) の (3 mL) 中の溶液を 0~5℃ で添加した。室温で 6 時間の攪拌後、懸濁液を濾過し、濾液を蒸発乾固させてヒドロキシスクシンイミドエステル 48 を得た。Leu-OBn·TsOH (0.61、1.5 mmol) および TEA (0.55 mL、4 mmol) の THF (6 mL) 中の攪拌溶液に、48 の THF (4 mL) 中の溶液を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を EtOAc (100 mL) に溶解させ、5% NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) およびブライン (40 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発乾固させた。粗生成物をシリカゲルで精製して、アミド 46e を油状物質として得た (0.54 g、90%)。

30

【0292】

GHB-Leu (47e)

【0293】

ベンジル (4-(ベンジルオキシブタノイル)) ロイシナート (0.54 g、1.4 mmol)、Pd/C (0.3 g、10% Pd) の EtOH (12 mL) 中の懸濁液を、H₂ (バルーン) 下にて室温で 5 時間攪拌し、反応混合物を Celite (登録商標) で濾過し、濾液を EtOH (2×8 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で蒸発させ、乾燥させて、47e (0.29 g、99%) を白色固体として得た。

【0294】

GHB-Val (47f) および GHB-Phe-Leu (47g)

40

【0295】

GHB-Val (47f) および GHB-Phe-Leu (47g) を、上記の手順に従って合成した。

【0296】

O-ベンジル-GHB-Ala-O-ベンジル (46h)

【0297】

攪拌しながら、DIPEA (2 g、15.3 mmol) および Ala-OBn·TsOH (1.8 g、5.1 mmol) を、4-(ベンジルオキシ)ブタン酸 (1 g、5.1 mmol) および HATU (1.9 g、5.1 mmol) の無水 DMF (8 mL) 中の混合

50

物に室温で添加した。12時間の攪拌後、5%ピカルボナート水溶液に注ぐことによって反応をクエンチした。水層を3×50 mLのEtOAcで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機層を濾過し、真空下で蒸発させた。残存量を、シリカゲル(EtOAc:ヘキサン、1:4)を使用して精製して、46 h (1.3 g、72%)を得た。

【0298】

GHB-Ala (47 h)

【0299】

ベンジル(4-(ベンジルオキシ)ブタノイル)アラニナート46 h (1.3 g、3.7 mmol)を無水EtOH (20 mL)に溶解させ、Pd/C (0.5 g、10% Pd)の存在下で水素化に供した。3時間の攪拌後に反応を停止させ、Celite (登録商標)パッドで濾過し、濾液を真空下で蒸発させて、所望のアミド47 h (0.61 g、95%)をワックス状固体として得た。

10

【0300】

GHB-Asp (47 i)

【0301】

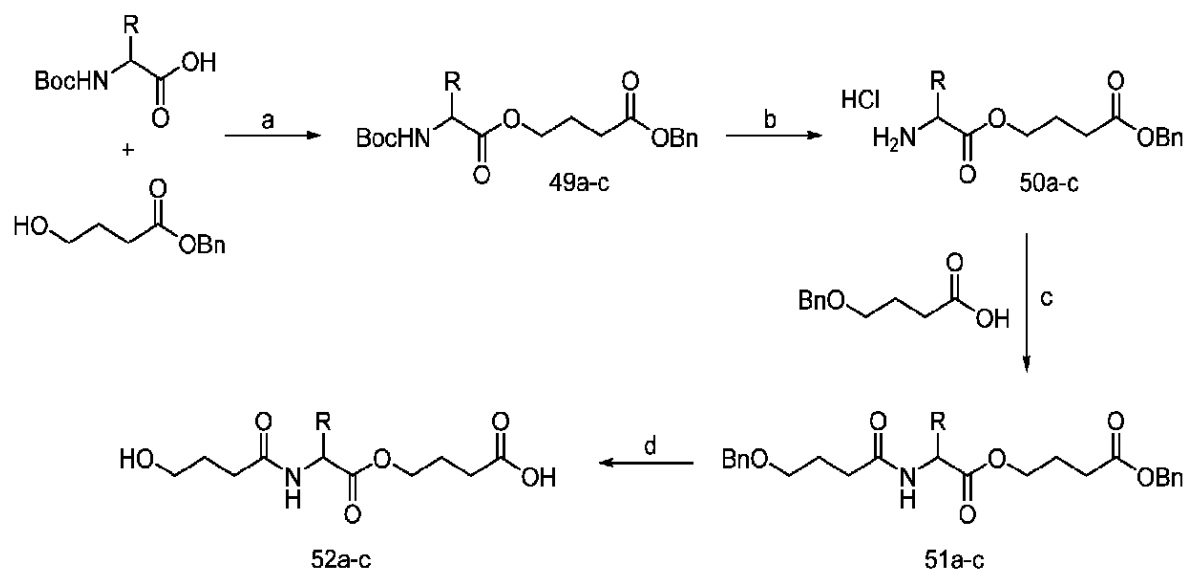
GHB-Asp (47 i)を、上記の手順に従って合成した。

【0302】

GHBアミドエステル(52 a~c)の合成:

【化52】

20



30

【0303】

スキーム20. (a) BOP、HOBt、DIPEA、DMF; (b) 4N HCl/ジオキサン; (c) HATU、DIPEA、DMF; (d) Pd/C、H₂、EtOH

【0304】

Boc-Ser-GHB-O-ベンジル (49 a)

【0305】

攪拌しながら、ベンジル4-ヒドロキシブタノアート (0.35 g、1.8 mmol) およびDIPEA (0.650 g、4.8 mmol)を、Boc-Ser(^tBu)-OH (0.428 g、1.6 mmol)、BOP (0.796 g、1.8 mmol)、およびHOBt (0.243 g、1.8 mmol)の無水DMF中の溶液に室温で不活性雰囲気下にて添加した。12時間の攪拌後、5%ピカルボナート水溶液に注ぐことによって反応をクエンチした。水層を3×50 mLのEtOAcで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機層を濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲル(EtOAc:ヘキサン、1:4)で精製して、セリンエステル49 a

40

50

(0.45 g、64%)を得た。

【0306】

Ser-GHB-O-ベンジル (50a)

【0307】

化合物49a (0.9 g、2 mmol)を4 (N) HCl/ジオキサン (12 mL)に溶解させ、室温で30分間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を酢酸イソプロピルと同時に蒸発させて、脱保護された化合物50aを定量的収率で得た。

【0308】

O-ベンジル-GHB-Ser-GHB-O-ベンジル (51a)

【0309】

撹拌しながら、DIPEAを、化合物50a (0.653 g、2.1 mmol)、4-(ベンジルオキシ)ブタン酸 (0.42 g、2.2 mmol)、およびHATU (0.82 g、2.2 mmol)の無水DMF中の混合物に室温で滴下により添加した。12時間の撹拌後、5%ピカルボナート水溶液に注ぐことによって反応をクエンチした。水層を3×50 mLのEtOAcで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機層を濾過し、真空下で蒸発させた。残渣を、シリカゲル (EtOAc:ヘキサン、1:4)を使用して精製して、51a (0.61 g、63%)を得た。

【0310】

GHB-Ser-GHB (52a)

【0311】

化合物51a (0.55 g、1.2 mmol)を無水EtOHに溶解させ、H₂雰囲気下にて10%Pd/C (0.5 g)の存在下で撹拌した。一晚の撹拌後、反応混合物をCelite (登録商標)パッドで濾過し、濾液を真空下で除去して、所望の生成物52a (0.324 g、97%)を粘りのある固体として得た。

【0312】

GHB-Asp (GHB) - GHB (52b)

【0313】

GHB-Asp (GHB) - GHB (52b)を、類似の手順を使用して合成した。

【0314】

GHB-Ala-GHB (52c)

【0315】

GHB-Ala-GHB (52c)を、類似の手順を使用して合成した。

【0316】

ジ-O-(3CPr)ラクタートの合成:

10

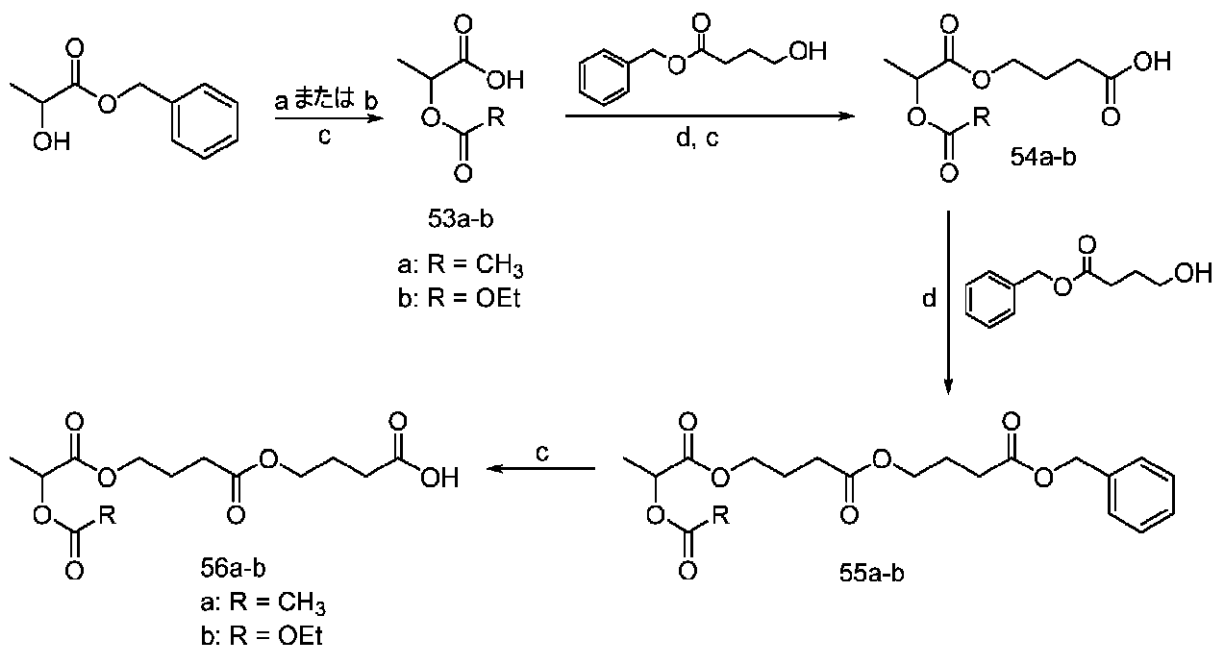
20

30

40

50

【化 5 3】



10

【0317】

20

スキーム 21. (a) Ac₂O、DMAP、DCM；(b) クロロギ酸エチル、DMAP、DIPEA、DCM；(c) Pd/C、H₂、EtOH、(d) 2、DCC、DMAP、DCM

【0318】

O-アセト乳酸 (53a)

【0319】

攪拌しながら、無水酢酸 (0.85 g、8.3 mmol) を、ベンジルラクタート (1 g、5.5 mmol) および DMAP (0.067 g、0.55 mmol) の無水 DCM 中の溶液に氷浴 (0～5℃) 上で添加した。添加が完了した時点で氷浴を除去し、反応物を室温でさらに 1.5 時間攪拌した。水に注ぐことによって反応をクエンチし、混合物を 3×50 mL の DCM で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で蒸発させると酢酸エステルが得られ、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

30

【0320】

この酢酸エステルを、室温でのエタノール (25 mL) 中の 10% Pd/C (0.2 g) の存在下での水素化に供した。1 時間の攪拌後、反応物を Celite (登録商標) パッドで濾過した。濾液を真空下で蒸発させて、化合物 53a を淡黄色の粘性油状物質として得た (0.38 g、2 工程で 55%)。

【0321】

3CPr O-アセトラクタート (54a)

40

【0322】

攪拌しながら、ベンジル 4-ヒドロキシブタノアート 2 (0.56 g、2.9 mmol) を、O-アセト乳酸 53a (0.38 g、2.09 mmol)、DCC (0.595 g、2.88 mmol)、および DMAP (0.037 g、0.3 mmol) の無水 DCM 中の溶液に 0～5℃ で添加した。反応混合物を、室温までゆっくり加温した。一晩の攪拌後、反応混合物を濾過し、濾液を水およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で蒸発させて、粘性油状物質を得た。粗生成物を、シリカゲル (ヘキサン：EtOAc、9：1) を使用して精製して中間体ベンジルエステルが無色油状物質として得られ、これを上記の水素化に供して、GHB O-アセトラクタート 54a を淡黄色の油状物質として得た (0.25 g、2 工程で 40%)。

50

【0323】

ジ-*O*-(3CPr)-*O*-アセトラクト (56a)

【0324】

ジ-*O*-(3CPr)-*O*-アセトラクト (56a) を、54a について記載の合成手順と同一の合成手順に従って収率 48% (54a から) で合成した。

【0325】

O-(エトキシカルボニル) 乳酸 (53b)

【0326】

攪拌しながら、DIPEA (1.78 g、13.7 mmol)、クロロギ酸エチル (0.746 g、6.9 mmol)、および触媒量の DMAP を、ベンジルラクト (1 g、5.5 mmol) の無水 DCM 中の溶液に 0~5℃ で添加した。反応混合物を室温までゆっくり加温し、一晩攪拌した。水に注ぐことによって反応をクエンチし、3×50 mL の DCM で抽出した。DCM 層を水およびブラインで洗浄した。溶液を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で蒸発させて、油性残渣を得た。残渣をシリカゲル (ヘキサン: EtOAc、95:5) で精製して、炭酸エチル中間体を無色油状物質として得た。

10

【0327】

この炭酸エチル中間体を、室温でのエタノール中の 10% Pd/C (0.25 g) の存在下での水素化に供した。1 時間の攪拌後、反応物を Celite (登録商標) パッドで濾過した。濾液を真空下で蒸発させて、53b を淡黄色の油状物質 (0.52 g、2 工程で 62%) として得た。

20

【0328】

3CPr *O*-(エトキシカルボニル) ラクト (54b)

【0329】

3CPr *O*-(エトキシカルボニル) ラクト (54b) を、上記の手順を採用することによって合成した。

【0330】

ジ-*O*-(3CPr)-*O*-(エトキシカルボニル) ラクト (56b)

【0331】

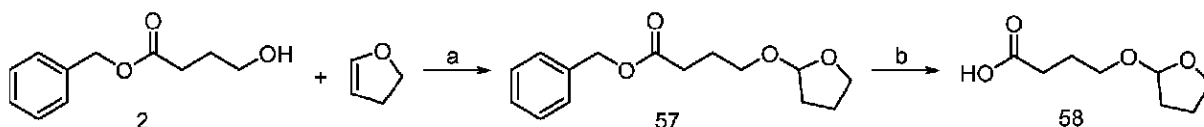
ジ-*O*-(3CPr)-*O*-(エトキシカルボニル) ラクト (56b) を、54a について記載の手順と同一の手順を採用することによって合成した。

30

【0332】

O-(2-THF)-GHB (58) の合成

【化 54】



【0333】

スキーム 22. (a) DCM、PPTS; (b) H₂、Pd/C (10%)、MeOH

【0334】

ベンジル *O*-(2-THF)-GHB (57)

【0335】

4-ヒドロキシブタノアート 2 (1 g、5.1 mmol) およびピリジニウム *p*-トルエンスルホナート (0.026 g、0.1 mmol) の無水ジクロロメタン (15 mL) 中の溶液を、氷浴上で攪拌した。この混合物に、2, 3-ジヒドロフラン (0.43 g、6.2 mmol) を滴下により添加した。反応混合物を、室温までゆっくり加温した。3 時間の攪拌後、反応混合物を、50 mL の DCM の添加によって希釈した。有機層を分液漏斗に移し、5% NaHCO₃ 溶液、水、およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na

40

50

2 S O₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させて、淡黄色の液体を得た。粗生成物をシリカゲル（ヘキサン：E t O A c、9：1）で精製して、57を無色油状物質として得た（1.18 g、86%）。

【0336】

O-（2-T H F）-G H B（58）

【0337】

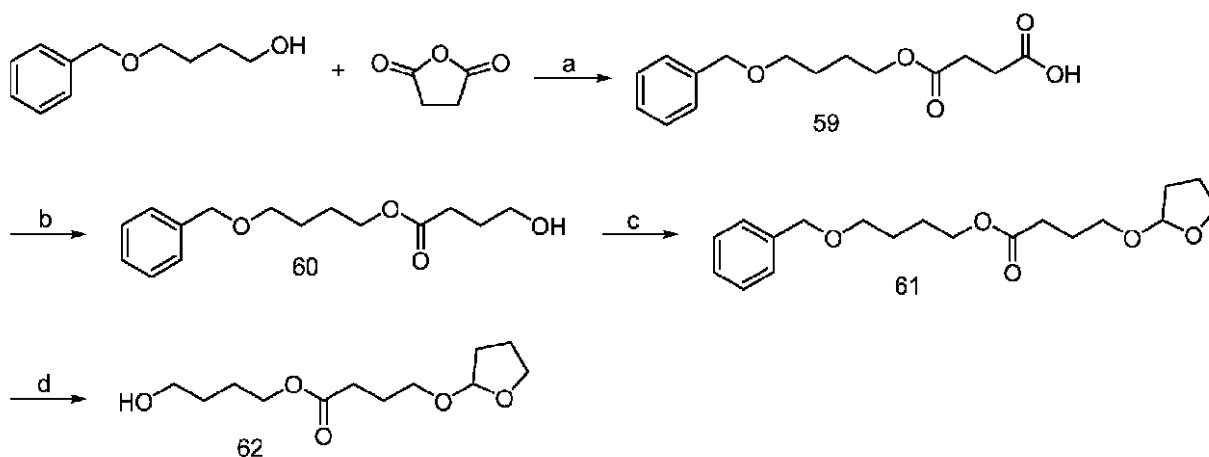
ベンジルO-（2-T H F）-G H B 57（1.1 g、4.2 m m o l）および10% P d / C（0.44 g）の無水メタノール（30 m L）中の懸濁液を、H₂下にて室温で攪拌した。1時間後に反応を停止させ、混合物をC e l i t e（登録商標）に通した。濾液を真空下で蒸発させて、所望の化合物58を無色油状物質として得た（0.69 g、95%）。

10

【0338】

4-ヒドロキシブチルO-（2-T H F）-G H B（62）の合成：

【化55】



20

【0339】

スキーム23. (a) D C M、E t₃ N、D M A P；(b) B H₃・M e₂ S、無水T H F；(c) 2,3-ジヒドロフラン、P P T S、D C M；(d) H₂、10% P d / C、M e O H

30

【0340】

O-ベンジル-4-ヒドロキシブチルスクシナート（59）

【0341】

4-（ベンジロキシ）ブタン-1-オール（2 g、11.1 m m o l）の無水D C M（15 m L）中の溶液に、トリエチルアミン（1.23 g、12.2 m m o l）、ジメチルアミノピリジン（d i m e t h y a m i n o p y r i d i n e）（0.014 g、0.1 m m o l）、および無水コハク酸（1.2 g、12.2 m m o l）を添加した。室温で一晩の攪拌後、反応物を分液漏斗に移し、D C M（70 m L）で希釈し、5%重炭酸ナトリウム溶液で抽出した。ピカルボナート層を0.5 M H C lの添加によってp H 2に調整し、E t O A cで抽出した。有機層を無水N a₂ S O₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させて、O-ベンジル-4-ヒドロキシブチルスクシナート59をワックス状固体として得た（2.41 g、77%）。

40

【0342】

O-ベンジル-4-ヒドロキシブチルG H B（60）

【0343】

化合物59（1.58 g、5.6 m m o l）の無水T H F中の溶液を、-20℃に冷却した。これに、B H₃・M e₂ S（3.7 m L、7.3 m m o l）のT H F中の溶液を滴下により添加した。反応混合物を室温までゆっくり加温し、4時間攪拌した。100 m Lのジエチルエーテルの添加によって反応をクエンチし、2%炭酸カリウム水溶液で洗浄し

50

た。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させて、淡黄色の粘性液体を得た。粗生成物をシリカゲルで精製して、化合物 $\text{O}-\text{ベンジル}-4-\text{ヒドロキシブチル GHB}$ 60 を無色油状物質として得た (1.2 g、80%)。

【0344】

$\text{O}-\text{ベンジル}-4-\text{ヒドロキシブチル O}-(2-\text{THF})-\text{GHB}$ (61)

【0345】

化合物 60 (1.7 g、6.4 mmol) およびピリジニウム p -トルエンスルホナート (0.032 g、0.13 mmol) の無水ジクロロメタン (15 mL) 中の溶液を、氷浴上で攪拌した。この混合物に、2,3-ジヒドロフラン (0.58 g、8.3 mmol) を滴下により添加した。反応混合物を、室温までゆっくり加温した。3時間の攪拌後、反応混合物を、50 mL の DCM の添加によって希釈した。有機層を分液漏斗に移し、5% NaHCO_3 溶液、水、およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲル (ヘキサン: EtOAc、9:1) で精製して、化合物 61 を無色油状物質として得た (1.03 g、48%)。

10

【0346】

4-ヒドロキシブチル $\text{O}-(2-\text{THF})-\text{GHB}$ (62)

【0347】

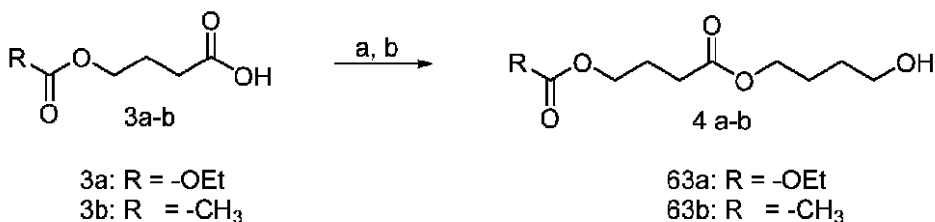
化合物 61 (1.03 g、3.0 mmol)、10% Pd/C (0.5 g) の無水メタノール (30 mL) 中の懸濁液を、 H_2 (バルーン) 下にて室温で攪拌した。1時間の攪拌後、懸濁液を *Celite* (登録商標) で濾過した。濾液を真空下で蒸発させて、化合物 62 を無色油状物質として得た (0.624 g、84%)。

20

【0348】

4-ヒドロキシブチル GHB エステル (63a~b) の合成:

【化56】



30

【0349】

スキーム 24: (a) 4-ベンジルオキシブタノール、DCC、DMAP、DCM; (b) Pd/C 、 H_2 、EtOH

【0350】

$\text{O}-\text{ベンジル}-4-\text{ヒドロキシブチル O}-(\text{エトキシカルボニル})-\text{GHB}$

【0351】

DCC (0.43 g、2.1 mmol) の CH_2Cl_2 (4 mL) 中の溶液を、3a (0.35 g、2.0 mmol)、4-ベンジルオキシブタノール (0.36 g、2.0 mmol)、および DMAP (0.03 g) の CH_2Cl_2 (8 mL) 中の溶液に 0~5°C で滴下により添加した。反応混合物を室温にし、4時間攪拌した。沈殿物を濾過し、DCM で洗浄し、合わせた濾液を蒸発乾固させた。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、 $\text{O}-\text{ベンジル}-4-\text{ヒドロキシブチル O}-(\text{エトキシカルボニル})-\text{GHB}$ を油状物質として得た (0.455 g、67%)。

40

【0352】

4-ヒドロキシブチル ($\text{O}-\text{エトキシカルボニル})-\text{GHB}$ (63a)

【0353】

$\text{O}-\text{ベンジル}-4-\text{ヒドロキシブチル O}-(\text{エトキシカルボニル})-\text{GHB}$ (0.45

50

g、1.33 mmol) および Pd/C (10% Pd、0.3 g) の EtOH (15 mL) 中の懸濁液を、H₂ (バルーン) 下にて室温で5時間攪拌した。反応混合物を Celite (登録商標) で濾過し、EtOH (2×5 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で蒸発させ、乾燥させて、63aを油状物質として得た (0.3 g、91%)。

【0354】

4-ヒドロキシブチル-O-アセチル-GHB (63b)

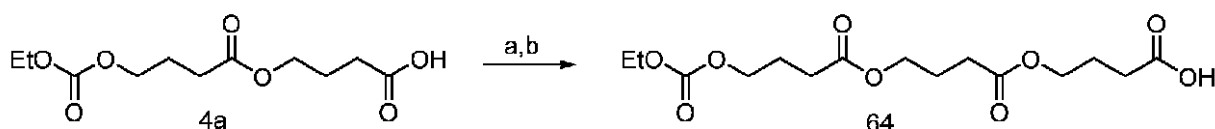
【0355】

4-ヒドロキシブチル-O-アセチル-GHB 63bを、63aと同一の合成手順に従って合成した。

【0356】

ジ-O-(3CPr)-O-(エトキシカルボニル)-GHB (64) の合成:

【化57】



【0357】

スキーム25: (a) 2、DCC、DMAP、DCM; (b) Pd/C、H₂、EtOH

【0358】

ジ-O-(3CPr)-O-(エトキシカルボニル)-GHB (64)

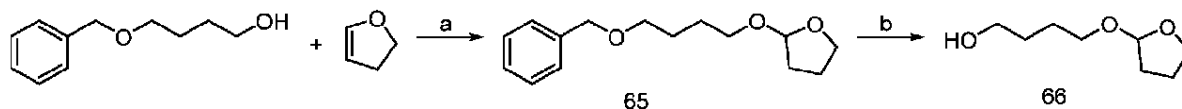
【0359】

ジ-O-(3CPr)-O-(エトキシカルボニル)-GHB 64を、4aについて記載の合成手順と同一の合成手順に従って合成した。

【0360】

O-(2-THF)BD (66) の合成:

【化58】



【0361】

スキーム26: (a) PPTS、DCM; (b) Pd/C、H₂、MeOH

【0362】

O-(2-THF)-O-ベンジル-BD (65)

【0363】

攪拌しながら、2,3-ジヒドロフラン (0.34 g、4.8 mmol) を、4-ベンジロキシブタノール (0.72 g、4 mmol) およびピリジニウム p-トルエン sulfonate (0.01 g、0.04 mmol) の無水 DCM (8 mL) 中の溶液に 0~5 °C で滴下により添加した。添加後、反応混合物を室温までゆっくり加温した。2時間の攪拌後、混合物を、50 mL DCM の添加によって希釈した。有機層を、5% NaHCO₃ 溶液、水、およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で蒸発させて淡黄色の液体を得た。粗生成物をシリカゲル (ヘキサン: EtOAc、9:1) で精製して、O-(2-THF)-O-ベンジル-BD 65 を無色油状物質として得た (0.82 g、83%)。

【0364】

O-(2-THF)BD (66)

【0365】

10

20

30

40

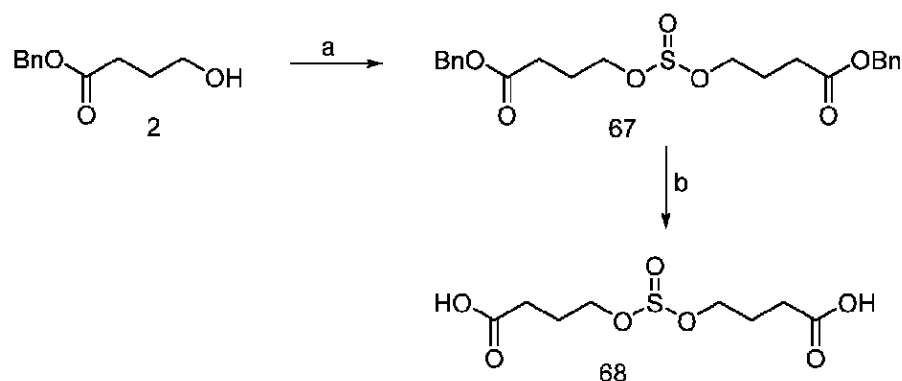
50

Ｏ－（２－ＴＨＦ）Ｏ－ベンジル－ＢＤ ６５（０．８２ｇ、３．３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ／Ｃ（１０％Ｐｄ、０．２５ｇ）の無水ＥｔＯＨ（３０ｍＬ）中の懸濁液を、 H_2 下で２時間攪拌した。反応混合物を、Ｃｅｌｌｉｔｅ（登録商標）で濾過し、濾液を真空下で除去し、乾燥させて、６６を淡黄色の油状物質として得た（０．３１ｇ、５８％）。

【０３６６】

ビス（３ＣＰｒ）スルファイト６８の合成：

【化５９】



10

【０３６７】

スキーム２７：（ａ）ＳＯＣｌ_２、ピリジン、ＤＣＭ；（ｂ）Ｐｄ／Ｃ、 H_2 、ＥｔＯ

20

【０３６８】

ビス（Ｏ－ベンジル－３ＣＰｒ）スルファイト（６７）

【０３６９】

２（０．５２ｇ、２．６８ｍｍｏｌ）およびピリジン（０．２２ｍＬ、２．７５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の溶液に、ＳＯＣｌ_２のＤＣＭ中の溶液を０～５℃で滴下により添加した。反応混合物を０～５℃で１時間攪拌し、次いで、室温で２時間攪拌した。反応を水（数滴）でクエンチし、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）に入れ、１０％ NH_4Cl 水溶液（６０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発乾固させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製して、ビス（Ｏ－ベンジル－３ＣＰｒ）スルファイト６７を無色油状物質として得た（０．４３ｇ、３７％）。

30

【０３７０】

ビス（３ＣＰｒ）スルファイト（６８）

【０３７１】

６７（０．４３ｇ、１ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（１０％Ｐｄ、０．３ｇ）の無水エタノール（２０ｍＬ）中の懸濁液を、 H_2 下で２時間攪拌した。反応混合物をＣｅｌｌｉｔｅ（登録商標）で濾過し、濾液を蒸発乾固させた。残渣をＥｔＯＨに再溶解させ、同一条件下で２回目の水素化を１時間行って、６８を粘性油状物質として得た（０．２１ｇ、８２％）。

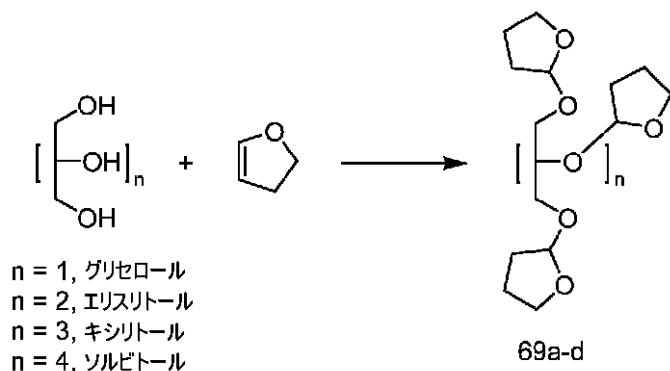
40

【０３７２】

糖アルコールＯ－（２－ＴＨＦ）エーテル６９ａ～ｄの合成：

50

【化 6 0】



10

【 0 3 7 3】

スキーム 2 8 .

【 0 3 7 4】

一般的な合成手順

【 0 3 7 5】

糖アルコール（1 当量）および 2，3－ジヒドロフラン（糖アルコールヒドロキシ基あたり 1．5 当量）の溶液に、PPTS（ヒドロキシ基あたり 0．01 当量）を添加した。反応混合物を、室温で 2～4 日間攪拌した。5 % NaHCO₃ 水溶液（1～2 mL）で反応をクエンチし、ほとんどのジオキサンを減圧下で蒸発させた。残渣を EtOAc に入れ、5 % NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発乾固させて、69a～d を粘性油状物質として得た。粗生成物をシリカゲル（EtOAc／ヘキサン）で精製して、69a～d が収率 85～90 % で生成された。

20

【 0 3 7 6】

アスコルバートテトラキス－O－（テトラヒドロフラン－2－イル）エーテル（70）の合成：

【 0 3 7 7】

アスコルバートテトラキス－O－（テトラヒドロフラン－2－イル）エーテル 70 を、糖アルコール O－（2－THF）エーテルについて上記の同一の一般的手順に従って合成し、収率 33 % で淡黄色の粘性油状物質として得た。

30

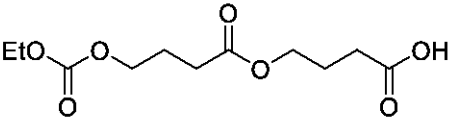
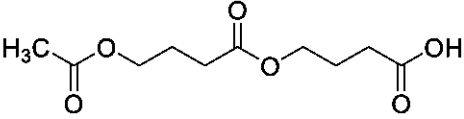
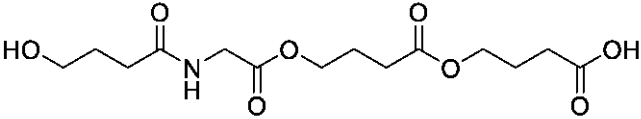
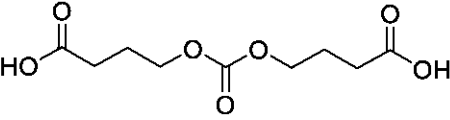
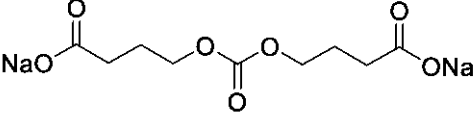
【 0 3 7 8】

40

50

【表 1 - 1】

表1. 化合物リスト

化合物	構造
4a	 3CPr O-(3-oxopropyl)-GHB
4b	 3CPr O-acetyl-GHB
10	 GHB-Gly-GHB-GHB
13a	 ビス(3CPr)カルボナート
13b	 ビス(3CPr)カルボナート, ニナトリウム

10

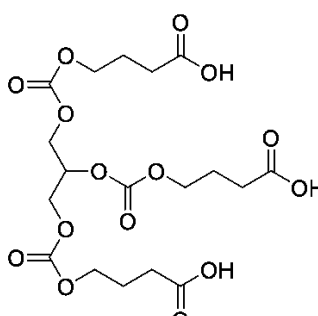
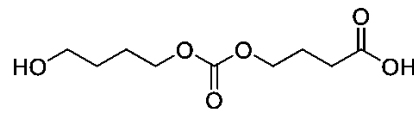
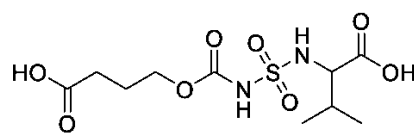
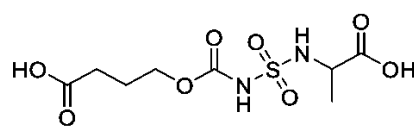
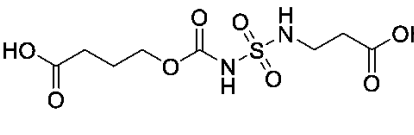
20

30

40

50

【表 1 - 2】

化合物	構造
15	 グリセロールトリス(3CPrカルボナート)
17	 4-ヒドロキシブチル3CPrカルボナート
19a	 (Val)-N-イレースルホニル3CPrカルバマート
19b	 (Ala)-N-イレースルホニル3CPrカルバマート
19c	 (β-Ala)-N-イレースルホニル3CPrカルバマート

10

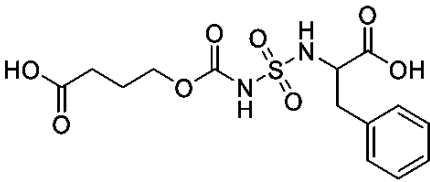
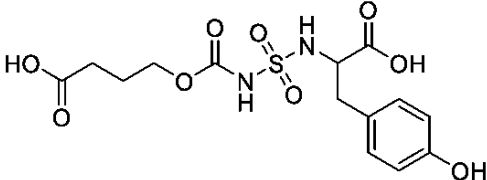
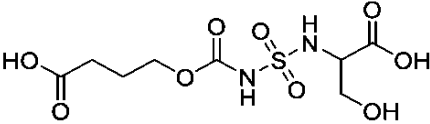
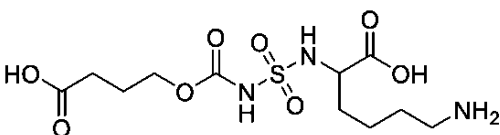
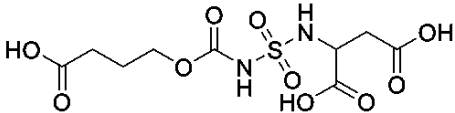
20

30

40

50

【表 1 - 3】

化合物	構造
19d	 (Phe) - N - イルースルホニル 3CPr カルバマート
19e	 (Tyr) - N - イルースルホニル 3CPr カルバマート
19f	 (Ser) - N - イルースルホニル 3CPr カルバマート
19g	 (Lys) - N - イルースルホニル 3CPr カルバマート
19h	 (Asp) - N - イルースルホニル 3CPr カルバマート

10

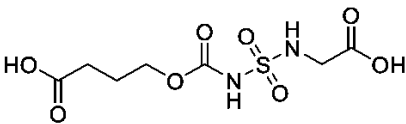
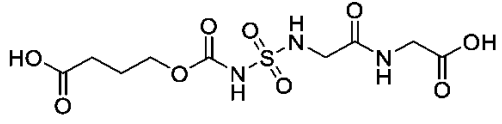
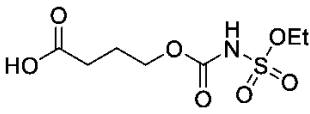
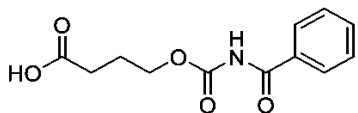
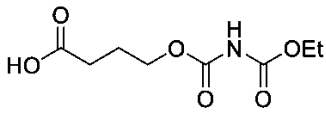
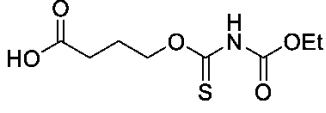
20

30

40

50

【表 1 - 4】

化合物	構造
19i	 (Gly)-N-イルースルホニル3CPrカルバマート
19j	 (Gly-Gly)-N-イルースルホニル3CPrカルバマート
21	 エトキシスルホニル3CPrカルバマート
23a	 ベンゾイル3CPrカルバマート
23b	 N-(エトキシカルボニル)3CPrカルバマート
25	 N-(エトキシカルボニル)3CPrチオカルバマート

10

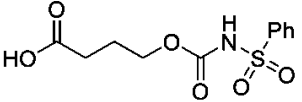
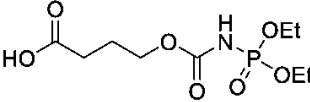
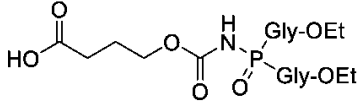
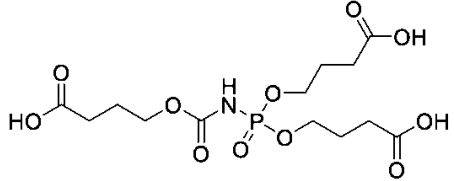
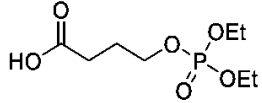
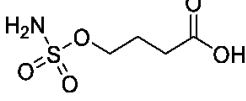
20

30

40

50

【表 1 - 5】

化合物	構造
27	 フェニルスルホニル3CPrカルバマート
29a	 ジエトキシホスホリル3CPrカルバマート
29b	 ビス(オーエチルグリシン)ーホスホリル3CPrカルバマート
29c	 ビス(3CPr)ーホスホリル3CPrカルバマート
31	 ジエチル3CPrホスファート
33	 3CPrスルファマート

10

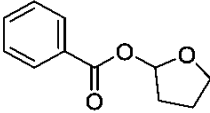
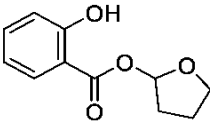
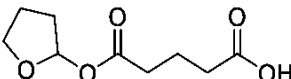
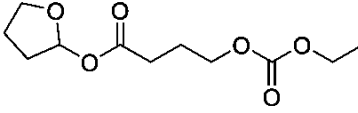
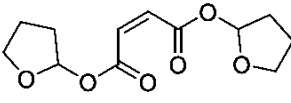
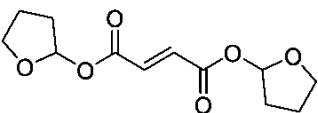
20

30

40

50

【表 1 - 6】

化合物	構造
34a	 (2-THF)ベンゾアート
34b	 (2-THF)サリチレート
35	 O-(2-THF)グルタル酸
38	 O-(2-THF)O-(エトキシカルボニル)-GHB
39	 ビス(2-THF)マレアート
40	 ビス(2-THF)フマレート

10

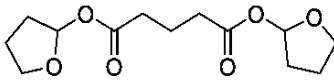
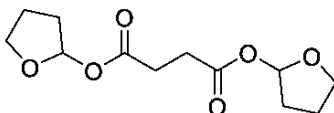
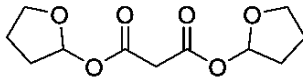
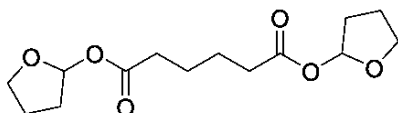
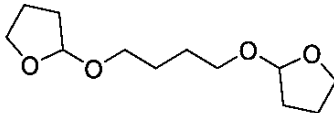
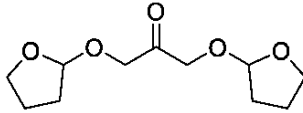
20

30

40

50

【表 1 - 7】

化合物	構造
41a	 ビス(2-THF)グルタレート
41b	 ビス(2-THF)スクシナート
41c	 ビス(2-THF)マロナート
41d	 ビス(2-THF)アジパート
42	 ビス-O-(2-THF)BD
43	 ビス-O-(2-THF)1,3-ジヒドロキシプロパノン

10

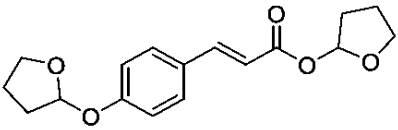
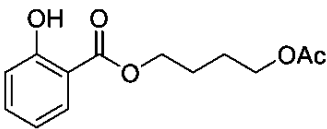
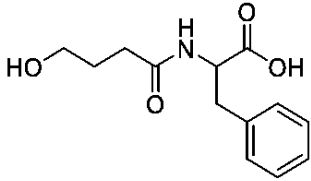
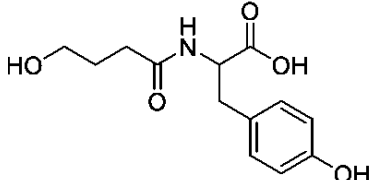
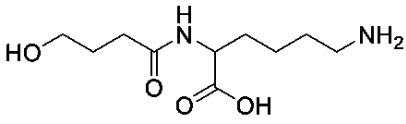
20

30

40

50

【表 1 - 8】

化合物	構造
44	 (2-THF)O-(2-THF)p-クマラート
45	 O-アセチル-4-ヒドロキシブチルサリチレート
47a	 GHB-Phe
47b	 GHB-Tyr
47c	 GHB-Lys

10

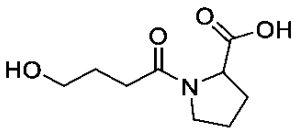
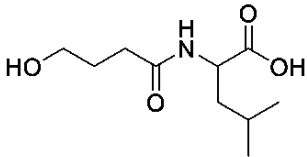
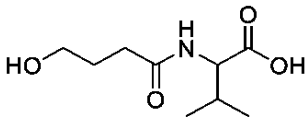
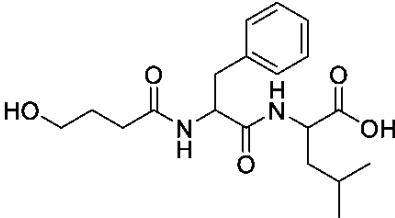
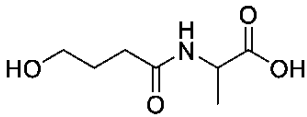
20

30

40

50

【表 1 - 9】

化合物	構造
47d	 GHB-Pro
47e	 GHB-Leu
47f	 GHB-Val
47g	 GHB-Phe-Leu
47h	 GHB-Ala

10

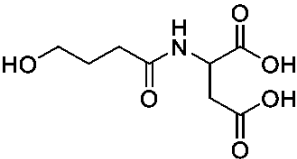
20

30

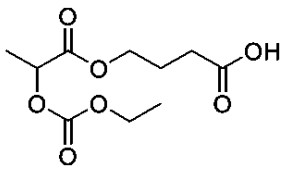
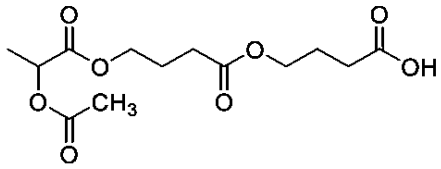
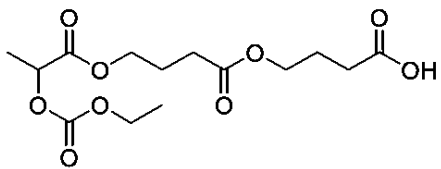
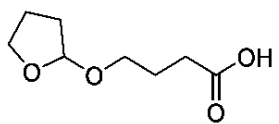
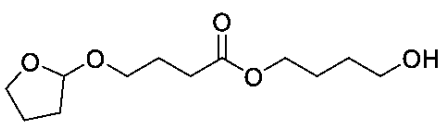
40

50

【表 1 - 1 0】

化合物	構造
47i	 GHB-Asp

【表 1 - 1 1】

化合物	構造
54b	 3CPr O-(1-ethoxycarbonyl)lactate
56a	 3CPr O-(3CPr) O-acetyl lactate
56b	 3CPr O-(3CPr) O-(1-ethoxycarbonyl)lactate
58	 O-(2-THF)-GHB
62	 4-hydroxybutyl O-(2-THF)-GHB

10

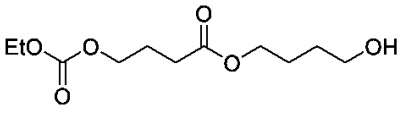
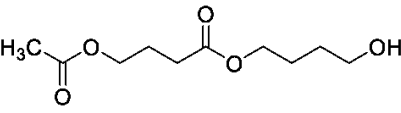
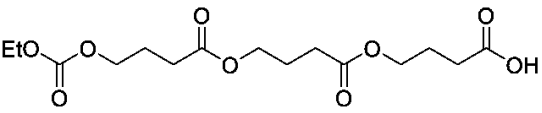
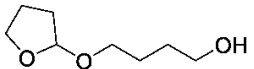
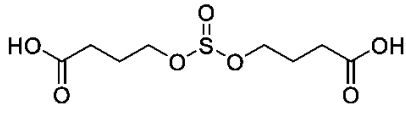
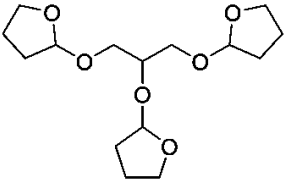
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

化合物	構造
63a	 4-ヒドロキシブチル(オ-エトキシカルボニル)-GHB
63b	 4-ヒドロキシブチルオ-アセチル-GHB
64	 ジ-オ-(3CPr)O-(エトキシカルボニル)-GHB
66	 O-(2-THF)BD
68	 ビス(3CPr)スルファイト
69a	 グリセロールトリス-O-(2-THF)エーテル

10

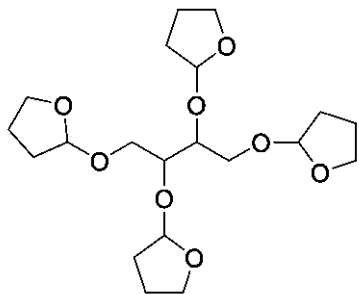
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

化合物	構造
69b	 エリスリトールテトラキス-O-(2-THF)エーテル

10

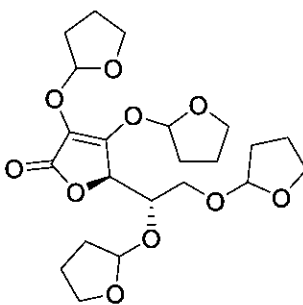
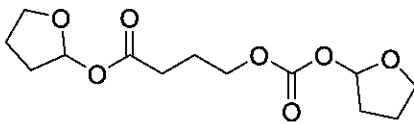
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

化合物	構造
70	 アスコルバートテトラキス-O-(2-THF)エーテル
	 O-(2-THF)-3CPr O-(2-THF)カルボナート

10

20

【実施例】

【0379】

GHB送達化合物の薬物動態学的プロファイル

【0380】

種々の結合されたGHB送達化合物の薬物動態学を査定するための研究をラットにおいて行った。表2は、経口経管栄養を介した投与後のスプレーグ・ドーリーラットにおける血漿中のGHBの平均薬物動態パラメーターを示す。GHB送達化合物の服用後0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、3時間、および4時間で採血した。GHB送達化合物を、水、PEG-400/水(1:1)、またはPEG-400/水(1:3)を含む組成物に製剤化した。別段の指示が無い限り、各々の投与された用量は、100mg/kgナトリウムオキシバート(NaGHB)のモル当量であった。

30

【0381】

40

50

【表 2 - 1】

表2. スプレーグ・ドローラットにおける経口経管栄養を介した投与後の血漿中のGHBの

平均薬物動態パラメーター

結合体	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0~4時間} (h*ng/mL)	T _{max} (時間)
3CPr O- (エトキシカルボニル) -GHB (4a) ^{a, b}	4.6	7.5	0.55
3CPr O- (エトキシカルボニル) -GHB (4a) ^b	12.4	12.2	0.25
3CPrスルファマート(33) ^o	41.6	51.6	0.85
(2-THF)サリチラート(34b) ^b	30.8	20.3	0.25
O- (2-THF) -グルタル酸(35) ^b	35.1	37.8	0.25
O- (2-THF) O- (エトキシカルボニル) -GHB(38) ^b	27.3	36.4	0.25
ビス(2-THF)マレアート(39) ^b	43.1	50.6	0.45
ビス(2-THF)グルタレート(41a) ^b	24.6	33.5	0.40
ビス(2-THF)スクシナート(41b) ^b	30.3	32.0	0.25
ビス(2-THF)マロナート(41c) ^b	26.3	21.9	0.25
ビス(2-THF)アジパート(41d) ^d	39.0	38.3	0.50
O- (2-THF) -GHB(58) ^b	27.8	46.4	0.69
4-ヒドロキシブチル(O-エトキシカルボニル) -GHB(63a) ^b	13.8	15.9	0.25
4-ヒドロキシブチルO-アセチル-GHB(63b) ^b	24.6	32.3	0.50
O- (2-THF) BD(66) ^{o, o}	21.0	27.3	0.60

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

結合体	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0~4時間} (h*ng/mL)	T _{max} (時間)
〇-(2-THF)BD(66) ^b	27.8	31.5	0.55
グリセロールトリス-〇-(2-THF)エーテル(69a) ^d	17.5	21.2	0.25
エリスリトールテトラキス-〇-(2-THF)エーテル(69b) ^d	13.6	16.1	0.25
キシリトールペンタキス-〇-(2-THF)エーテル(69c) ^d	6.27	7.30	0.25
2-OH-THF ^e	86.9	87.3	0.40
GBL ^e	15.4	9.04	0.25
BD ^e	17.8	29.1	0.70
〇-(エトキシカルボニル)-GHB ^{c,e}	15.0	19.4	0.35

10

20

30

40

50

^a この研究の用量は、70 mg / kg NaGHBと等価であった。示したデータは、他の研究との比較を容易にするために、100 mg / kg（用量比例性を仮定する）に外挿した。

^b ビヒクル = PEG-400 / 水（1 : 1）

^c ビヒクル = 水

^d ビヒクル = PEG-400 / 水（1 : 3）

^e この研究の用量は、80 mg / kg NaGHBと等価であった。示したデータは、他の研究との比較を容易にするために、100 mg / kg（用量比例性に基づく）に外挿した。

【0382】

また、これらの研究からの薬物動態学データを使用して、スプレグ・ドーリーラットにおけるGHB送達化合物の投与後のナトリウムオキシバートと比較したGHBの相対的な経口生物学的利用能（表3）を査定した。計算された%パラメーター（すなわち、%C_{max}または%AUC）は、平均結合体PKパラメーター／平均比較薬PKパラメーターに等しい。

【0383】

【表 3 - 1】

表3. スプレーグ・ドーリーラットにおける研究比較薬(ナトリウムオキシバート)と比較した相対的な経口生物学的利用能。

結合体	%C _{max}	%AUC _{0~4 時間}
3CPr Oー(エトキシカルボニル)ーGHB(4a) ^{a, b}	112%	91%
3CPr Oー(エトキシカルボニル)ーGHB(4a) ^b	145%	75%
3CPrスルファマート(33) [°]	102%	109%
(2ーTHF)サリチラート(34b) ^b	339%	116%
Oー(2ーTHF)ーグルタル酸(35) ^b	261%	174%
Oー(2ーTHF)Oー(エトキシカルボニル)ーGHB(38) ^b	250%	170%
ビス(2ーTHF)マレアート(39) ^b	395%	237%
ビス(2ーTHF)グルタレート(41a) ^b	181%	157%
ビス(2ーTHF)スクシナート(41b) ^b	223%	150%
ビス(2ーTHF)マロナート(41c) ^b	195%	101%
ビス(2ーTHF)アジパート(41d) ^d	248%	135%
Oー(2ーTHF)ーGHB(58) ^b	199%	201%
4ーヒドロキシブチル(Oーエトキシカルボニル)ーGHB(63a) ^b	120%	73%
4ーヒドロキシブチルOーアセチルーGHB(63b) ^b	215%	149%
Oー(2ーTHF)BD(66) ^{°, °}	72%	76%

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

結合体	%C _{max}	%AUC _{0~4 時間}
〇-(2-THF)BD(66) ^b	200%	137%
グリセロールトリス-〇-(2-THF)エーテル(69a) ^d	46%	34%
エリスリトールテトラキス-〇-(2-THF)エーテル(69b) ^d	279%	151%
キシリトールペンタキス-〇-(2-THF)エーテル(69c) ^d	129%	68%
2-OH-THF ^e	297%	188%
GBL ^e	70%	27%
BD ^e	82%	86%
〇-(エトキシカルボニル)-GHB ^{e,e}	51%	54%

10

20

^a この研究の用量は、70 mg / kg NaGHBと等価であった。示したデータは、他の研究との比較を容易にするために、100 mg / kg（用量比例性を仮定する）に外挿した。

^b ビヒクル = PEG-400 / 水（1 : 1）

^c ビヒクル = 水

^d ビヒクル = PEG-400 / 水（1 : 3）

^e この研究の用量は、80 mg / kg NaGHBと等価であった。示したデータは、他の研究との比較を容易にするために、100 mg / kg（用量比例性に基づく）に外挿した。

30

【0384】

本明細書（特許請求の範囲、要約書、および図面を含む）中に開示される全ての特徴および開示される任意の方法またはプロセスにおける全ての工程を、かかる特徴および／または工程のうちの少なくともいくつかが相互に排他的である組み合わせを除き、任意の組み合わせで組み合わせ得る。

【0385】

別段の明確な指示がない限り、本明細書（特許請求の範囲、要約書、および図面を含む）中に開示される各々の特徴を、同一、等価、または類似の目的を果たす代替の特徴と置き換えることができる。したがって、明確な別段の記述がない限り、開示される各特徴は、一般的な一連の均等物または類似の特徴の単なる一例である。

40

【0386】

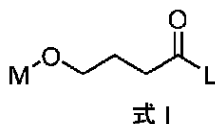
段落請求項セットA：段落【0387～0408】

【0387】

請求項1．本発明の1つの実施形態では、式I：

50

【化 6 1】



（式中、L は、ヒドロキシル、ガンマーヒドロキシブチラート、ガンマーアミノ酪酸、1, 4-ブタンジオール、2-ヒドロキシテトラヒドロフラン、ホスファート、スルファート、スルファマート、アルケニル、アルケニルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルアンモニウム、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、アルキニルアミノカルボニル、アミノ酸、ペプチド、これらの塩、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され；

M は、水素、ガンマーヒドロキシブチラート、ガンマーアミノ酪酸、1, 4-ブタンジオール、2-ヒドロキシテトラヒドロフラン、糖アルコール、エチレングリコール、グリセロール、エリスリトール、トレイトール、アラビトール、キシリトール、リビトール、マンニトール、ソルビトール、ガラクトース、フシトール、イジトール、イノシトール、ボレミトール、イソマルト、ラクチトール、マルトトリイトール、マルトテトライトール、ポリグリシトール、ホスファート、スルファート、スルファマート、アルケニル、アルケニルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルアンモニウム、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、アルキニルアミノカルボニル、アミン、アミノ、アミノカルボニル、アンモニウム、アリール、置換アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールアルキニル、アリールアミノ、アリールアミノカルボニル、アリールアンモニウム、アリールアゾ、アリールカルボニル、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルオキシ、アリールシクロアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニル、アリールスルホニルアミノ、アリールチオ、アリールチオアルキル、シアノ、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、カルボキシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ニトロ、ポリシクロアルケニル、ポリシクロアルケニルアルキル、ポリシクロアルキル、ポリシクロアルキルアルキル、ポリエチレングリコール、チオール、アミノ酸、ペプチド、これらの塩、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される）の構造を有する G H B 送達化合物またはその薬学的に許容され得る塩が記載される。

【0388】

請求項 2. 前記アミノ酸が、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、およびこれらの塩からなる群から選択される、式 I（請求項 1）の化合物。

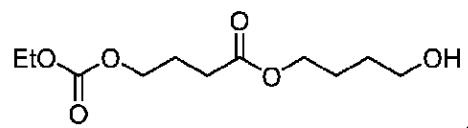
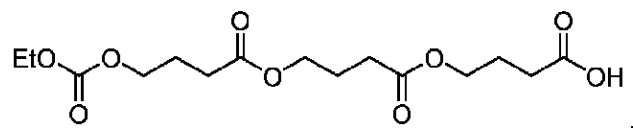
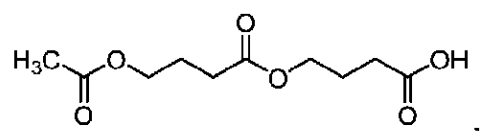
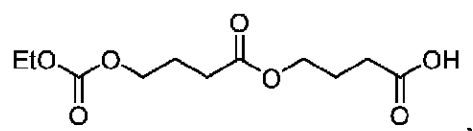
【0389】

請求項 3. 前記ペプチドが、ジペプチドまたはトリペプチドである、式 I（請求項 1 または請求項 2）の化合物。

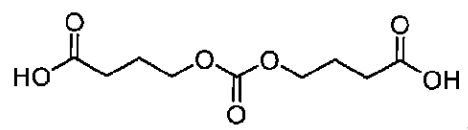
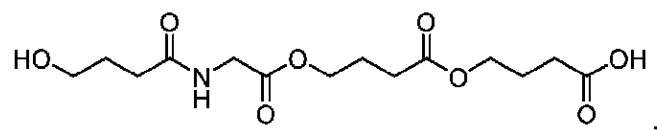
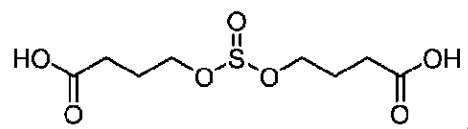
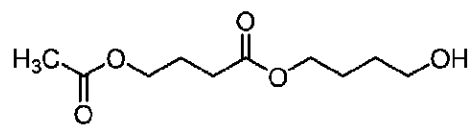
【 0 3 9 0 】

請求項 4 . 前記化合物が、

【化 6 2 】



10



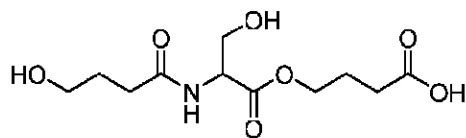
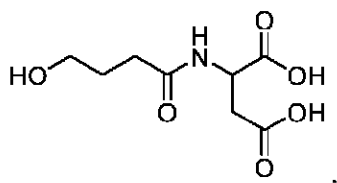
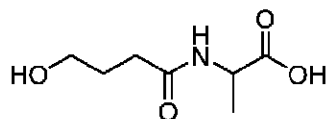
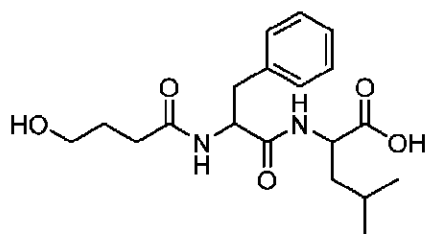
20

30

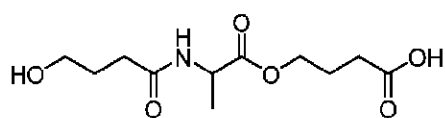
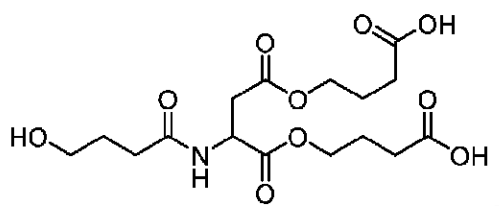
40

50

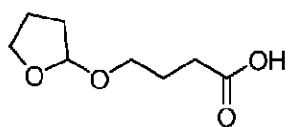
【化 6 4】



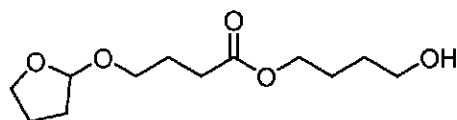
10



20



および



からなる群から選択される、式 I（請求項 1）の化合物。

30

【0391】

請求項 5．式 I（請求項 1～4）の化合物または前記化合物の薬学的に許容され得る塩を含む組成物であって、前記薬学的に許容され得る塩が、アセタート、L-アスパルター、ベシラート、ピカルボナート、カルボナート、D-カムシラート、L-カムシラート、シトラート、エジシラート、ホルマート、フマラート、グルコナート、ヒドロブロミド／ブロミド、ヒドロクロリド／クロリド、D-ラクタート、L-ラクタート、D，L-ラクタート、D，L-マラート、L-マラート、メシラート、パモアート、ホスファート、スクシナート、スルファート、ビスルファート、D-タルトラート、L-タルトラート、D，L-タルトラート、メソ-タルトラート、ベンゾアート、グルセプタート、D-グルクロナート、ヒベンザート、イセチオナート、マロナート、メチルスルファート、2-ナプシラート、ニコチナート、ニトラート、オロタート、ステアラート、トシラート、チオシアナート、アセフィリナート、アセツラート、アミノサリチラート、アスコルバート、ボラート、ブチラート、カンホラート、カンホカルボナート、デカノアート、ヘキサノアート、コラート、シビオナート、ジクロロアセタート、エデンタート、エチルスルファート、フラート、フシダート、ガラクタラート、ガラクトツロナート、ガラート、ゲンチサート、グルタマート、グルタラート、グリセロホスファート、ヘプタノアート、ヒドロキシベンゾアート、ヒップラート、フェニルプロピオナート、ヨージド、キシナホアート、ラクトビオナート、ラウラート、マレアート、マンデラート、メタンスルホナート、ミリスタート、ナバジシラート、オレアート、オキサラート、パルミタート、ピクラート、ピバラート、プロピオナート、ピロホスファート、サリチラート、サリチルスルファート、スルホサリチラート、タンナート、テレフタラート、チオサリチラート、トリプロフェナー

40

50

ト、バレラート、バルプロアート、アジパート、4-アセトアミドベンゾアート、カムシラート、オクタノアート、エストラート、エシラート、グリコラート、チオシアナート、ウンデシレナート、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム、リチウム、コリナート、リシニウム、アンモニウム、トロエタミン、およびこれらの混合物からなる群から選択される、組成物。

【0392】

請求項6．睡眠障害または睡眠症候群の予防または処置を必要とする被験体における睡眠障害または睡眠症候群を予防または処置する方法であって、式Ⅰ（請求項5）の組成物を含む組成物を前記被験体に投与する工程を含む、方法。

【0393】

請求項7．前記睡眠障害が、神経変性疾患または障害の徴候であり、そして／あるいは、薬剤または治療化合物を用いた神経変性疾患または障害の処置の副作用であり、前記神経変性疾患または障害が、パーキンソン病、原発性パーキンソニズム、振戦麻痺、および特発性パーキンソニズムからなる群から選択される、請求項6（式Ⅰ）に記載の方法。

【0394】

請求項8．前記組成物が、アマンタジン、アプリンドル、アポモルヒネ、ベンズトロピン、ブロモクリプチン、カルビドパ、エンタカポン、フェノルドパム、イストラデフィリン、レボドパ（レドパ）、オピカポン、プラミペキソール、ラサギリン、ロピニロール、ロチゴチン、サフィナミド、トルカポン、トリヘキシフェニジル、アンフェタミン、アルモダフィニル、カフェイン、マジンドール、メチルフェニデート、モダフィニル、ピトリサント、レボキセチン、サメリサント、セルデクスメチルフェニデート、ソルリアムフェトル、またはこれらの組み合わせをさらに含む、請求項6～7のいずれか1項に記載の方法。

【0395】

請求項9．前記睡眠障害が、中枢性睡眠過剰障害、閉塞性睡眠時無呼吸、または交替勤務障害に関連する過剰な日中の眠気であり、前記中枢性睡眠過剰障害が、ナルコレプシー1型（カタプレキシーを伴う）、ナルコレプシー2型、特発性過眠症、クライネーレヴィン症候群、病状に起因する過眠症、薬剤または物質に起因する過眠症、精神状態に起因する過眠症、および不十分睡眠症候群からなる群から選択される、請求項6～8のいずれか1項に記載の方法。

【0396】

請求項10．前記組成物が、1またはそれを超える添加剤をさらに含み、前記添加剤が、接着防止剤、結合剤、コーティング、崩壊剤、充填剤、香味料、染料、色素、流動促進剤、滑沢剤、防腐剤、収着剤、甘味料、これらの誘導体、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項5に記載の組成物または請求項6～9のいずれか1項に記載の方法。

【0397】

請求項11．組成物が、1日に約1～2回である投与レジメンを有する、請求項5に記載の組成物または請求項6～10のいずれか1項に記載の方法。

【0398】

請求項12．前記組成物が、1日に約1回である投与レジメンを有し、前記組成物が、ヒトまたは動物の被験体に経口投与される、請求項5に記載の組成物または請求項6～11のいずれか1項に記載の方法。

【0399】

請求項13．治療有効量の請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および（その）使用説明書を含むキットであって、前記化合物が単位剤形中に存在し、さらに、前記単位剤形が、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸濁剤、スラリー剤、サシェ剤、口腔錠、および坐剤からなる群から選択される、キット。

【0400】

請求項14．前記キットが、さらなる治療化合物をさらに含み、前記さらなる治療化合物が、アマンタジン、アブリンドル、アボモルヒネ、ベンズトロピン、プロモクリプチン、カルビドパ、エンタカボン、フェノルドパム、イストラデフィリン、レボドパ（レドパ）、オピカボン、プラミベキソール、ラサギリン、ロピニロール、ロチゴチン、サフィナミド、トルカボン、トリヘキシフェニジル、アンフェタミン、アルモダフィニル、カフェイン、マジンドール、メチルフェニデート、モダフィニル、ピトリサント、レボキセチン、サメリサント、セルデクスメチルフェニデート、ソルリアムフェトル、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項13に記載のキット。本発明の別の態様では、前記使用説明書が、請求項1～4に記載の化合物のうちの少なくとも1つの投与、さらなる治療化合物、および／もしくはこれらの塩、またはこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つの投与のための説明書を含む、請求項14に記載のキットが提供される。

10

【0401】

請求項15．前記さらなる治療化合物が単位剤形中に存在し、前記単位剤形が、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸濁剤、スラリー剤、サシェ剤、口腔錠、および坐剤からなる群から選択される、請求項14に記載のキット。

【0402】

請求項16．請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物が液体剤形中に存在し、前記さらなる治療化合物が経口散剤形態またはサシェ形態中に存在する、請求項15に記載のキット。

20

【0403】

請求項17．前記さらなる治療化合物が、投与前に前記化合物の液体剤形に添加される、請求項16に記載のキット。

【0404】

請求項18．治療有効用量の請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む経口製剤。

【0405】

請求項19．前記経口製剤が、1またはそれを超える添加剤をさらに含み、前記添加剤が、接着防止剤、結合剤、コーティング、崩壊剤、充填剤、香味料、染料、色素、流動促進剤、滑沢剤、防腐剤、収着剤、甘味料、これらの誘導体、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項18に記載の経口製剤。

30

【0406】

請求項20．前記治療有効用量が単位剤形中に存在し、前記単位剤形が、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸濁剤、スラリー剤、サシェ剤、および口腔錠からなる群から選択される、請求項18または請求項19に記載の経口製剤。

【0407】

請求項21．前記経口製剤が、1日に約1～2回である投与レジメンを有する、請求項18～20のいずれか1項に記載の経口製剤。

40

【0408】

請求項22．前記経口製剤が、1日に約1回である投与レジメンを有し、前記経口製剤は、ヒトまたは動物の被験体に経口投与される、請求項18～21のいずれか1項に記載の経口製剤。

【0409】

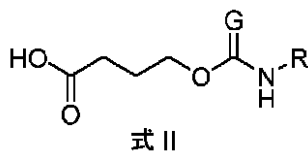
段落請求項セットB：段落【0409～0433】

【0410】

請求項1．本発明の1つの実施形態では、式II：

50

【化 6 5】



(式中、G は S または O であり、

R は、

【化 6 6】



10

、水素、アルケニル、アルケニルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルアンモニウム、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、アルキニルアミノカルボニル、アミン、アミノ、アミノカルボニル、アンモニウム、アリール、置換アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールアルキニル、アリールアミノ、アリールアミノカルボニル、アリールアンモニウム、アリールアゾ、アリールカルボニル、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルオキシ、アリールシクロアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニル、アリールスルホニルアミノ、アリールチオ、アリールチオアルキル、シアノ、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、カルボキシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ヒドロキシ、ニトロ、ポリシクロアルケニル、ポリシクロアルケニルアルキル、ポリシクロアルキル、ポリシクロアルキルアルキル、ポリエチレングリコール、チオール、アミノ酸、ペプチド、これらの塩、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され；

20

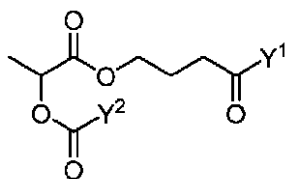
30

R¹ は、アミノ酸またはペプチドである) の構造を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩が記載される。

【0 4 1 1】

請求項 2 . 本発明の 1 つの実施形態では、式 I V :

【化 6 7】



式 IV

40

(式中、Y¹ および Y² のうちの各々は、ヒドロキシル、ガンマーヒドロキシブチラート、ガンマーアミノ酪酸、1, 4-ブタンジオール、2-ヒドロキシテトラヒドロフラン、アルケニル、アルケニルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルアンモニウム、アルキルカ

50

ルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、アルキニルアミノカルボニル、アミン、アミノ、アミノカルボニル、アンモニウム、アリアル、置換アリアル、アリアルアルケニル、アリアルアルコキシ、アリアルアルキル、アリアルアルキニル、アリアルアミノ、アリアルアミノカルボニル、アリアルアンモニウム、アリアルアゾ、アリアルカルボニル、アリアルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルオキシ、アリアルシクロアルキル、アリアルオキシ、アリアルオキシアルキル、アリアルスルフィニル、アリアルスルフィニルアルキル、アリアルスルホニル、アリアルスルホニルアミノ、アリアルチオ、アリアルチオアルキル、シアノ、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、カルボキシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルケニル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロアリアルアミノ、ヘテロアリアルカルボニル、ヘテロアリアルカルボニルアミノ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロアリアルスルフィニル、ヘテロアリアルスルホニル、ヘテロアリアルチオ、ニトロ、ポリシクロアルケニル、ポリシクロアルケニルアルキル、ポリシクロアルキル、ポリシクロアルキルアルキル、ポリエチレングリコール、チオール、アミノ酸、ペプチド、これらの塩、およびこれらの組み合わせからなる群から少なくとも1回から5回独立して選択される)の構造を有する化合物が記載される。

10

20

【0412】

請求項3. 前記アミノ酸が、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、およびこれらの塩からなる群から選択される、請求項1または請求項2に記載の化合物。

【0413】

請求項4. 前記ペプチドが、ジペプチドまたはトリペプチドである、請求項1～3に記載の化合物。

【0414】

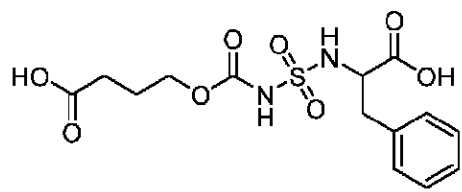
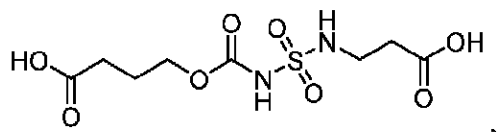
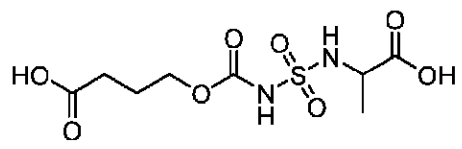
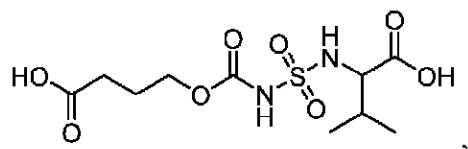
請求項5. 前記化合物が、

30

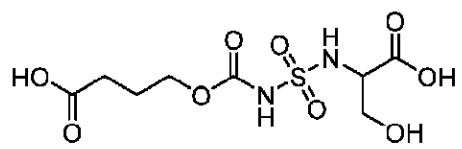
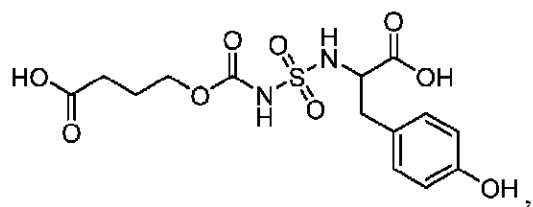
40

50

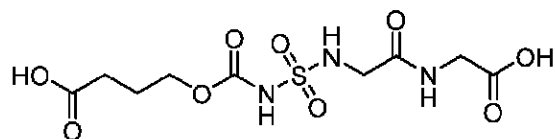
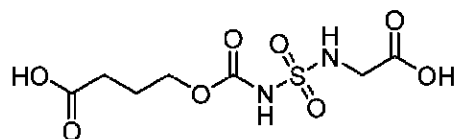
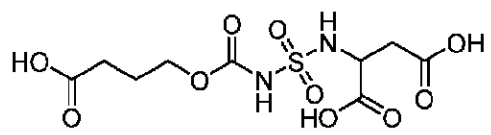
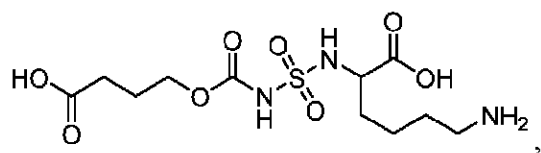
【化 6 8】



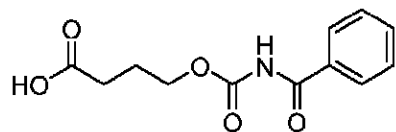
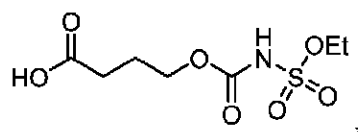
10



20



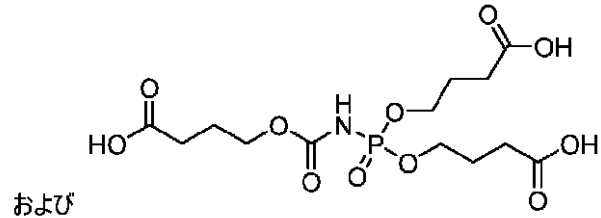
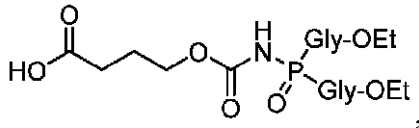
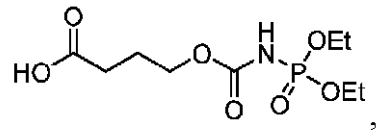
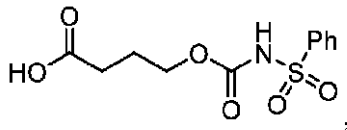
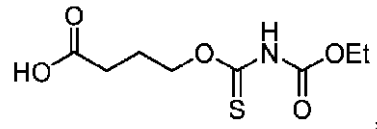
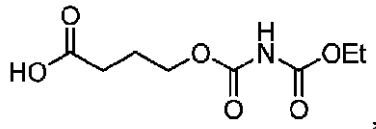
30



40

50

【化 6 9】



10

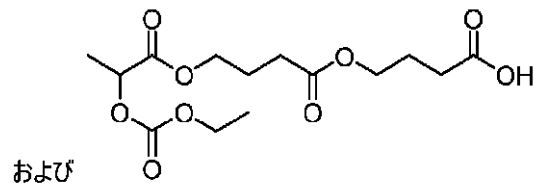
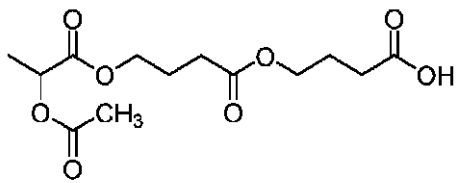
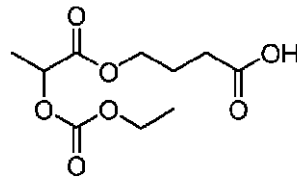
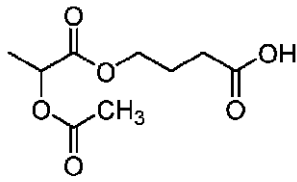
からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【0 4 1 5】

20

請求項 6 . 前記化合物が、

【化 7 0】



30

からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【0 4 1 6】

請求項 7 . 請求項 1 ～ 6 に記載の化合物または前記化合物の薬学的に許容され得る塩を含む組成物であって、前記薬学的に許容され得る塩が、アセタート、L-アスパルター、ベシラート、ピカルボナート、カルボナート、D-カムシラート、L-カムシラート、シトラート、エジシラート、ホルマート、フマラート、グルコナート、ヒドロブロミド／プロミド、ヒドロクロリド／クロリド、D-ラクタート、L-ラクタート、D, L-ラクタート、D, L-マラート、L-マラート、メシラート、パモアート、ホスファート、スクシナート、スルファート、ビスルファート、D-タルトラート、L-タルトラート、D, L-タルトラート、メソ-タルトラート、ベンゾアート、グルセプタート、D-グルクロナート、ヒベンザート、イセチオナート、マロナート、メチルスルファート、2-ナプシラート、ニコチナート、ニトラート、オロタート、ステアラート、トシラート、チオシアナート、アセフィリナート、アセツラート、アミノサリチラート、アスコルバート、ボラート、ブチラート、カンホラート、カンホカルボナート、デカノアート、ヘキサノアート、コラート、シピオナート、ジクロロアセタート、エデンタート、エチルスルファート

40

50

、フラート、フシダート、ガラクタラート、ガラクトロナート、ガラート、ゲンチサート、グルタマート、グルタラート、グリセロホスファート、ヘプタノアート、ヒドロキシベンゾアート、ヒップラート、フェニルプロピオナート、ヨージド、キシナホアート、ラクチオナート、ラウラート、マレアート、マンデラート、メタンスルホナート、ミリスアート、ナバジシラート、オレアート、オキサラート、パルミタート、ピクラート、ピバラート、プロピオナート、ピロホスファート、サリチラート、サリチルスルファート、スルホサリチラート、タンナート、テレフタラート、チオサリチラート、トリプロフェナート、バレラート、バルプロアート、アジパート、4-アセトアミドベンゾアート、カムシラート、オクタノアート、エストラート、エシラート、グリコラート、チオシアナート、ウンデシレナート、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム、リチウム、コリナート、リシニウム、アンモニウム、トロエタミン、およびこれらの混合物からなる群から選択される、組成物。

10

【0417】

請求項8．睡眠障害または睡眠症候群の予防または処置を必要とする被験体における睡眠障害または睡眠症候群を予防または処置する方法であって、請求項7に記載の組成物を含む組成物を前記被験体に投与する工程を含む、方法。

【0418】

請求項9．前記睡眠障害が、神経変性疾患または障害の徴候であり、そして／あるいは、薬剤または治療化合物を用いた神経変性疾患または障害の処置の副作用であり、さらに、前記神経変性疾患または障害が、パーキンソン病、原発性パーキンソニズム、振戦麻痺、および特発性パーキンソニズムからなる群から選択される、請求項8に記載の方法。

20

【0419】

請求項10．前記組成物が、アマンタジン、アプリンドル、アポモルヒネ、ベンズトロピン、プロモクリプチン、カルビドパ、エンタカポン、フェノルドパム、イストラデフィリン、レボドパ（レドパ）、オピカポン、プラミペキソール、ラサギリン、ロピニロール、ロチゴチン、サフィナミド、トルカポン、トリヘキシフェニジル、アンフェタミン、アルモダフィニル、カフェイン、マジンドール、メチルフェニデート、モダフィニル、ピトリサント、レボキセチン、サメリサント、セルデクスメチルフェニデート、ソルリアムフェトル、またはこれらの組み合わせをさらに含む、請求項8～9のいずれか1項に記載の方法。

30

【0420】

請求項11．前記睡眠障害が、中枢性睡眠過剰障害、閉塞性睡眠時無呼吸、または交替勤務障害に関連する過剰な日中の眠気であり、前記中枢性睡眠過剰障害が、ナルコレプシー1型（カタプレキシーを伴う）、ナルコレプシー2型、特発性過眠症、クライネーレヴィン症候群、病状に起因する過眠症、薬剤または物質に起因する過眠症、精神状態に起因する過眠症、および不十分睡眠症候群からなる群から選択される、請求項8～10のいずれか1項に記載の方法。

【0421】

請求項12．前記組成物が、1またはそれを超える添加剤をさらに含み、前記添加剤が、接着防止剤、結合剤、コーティング、崩壊剤、充填剤、香味料、染料、色素、流動促進剤、滑沢剤、防腐剤、収着剤、甘味料、これらの誘導体、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項7に記載の組成物または請求項8～11のいずれか1項に記載の方法。

40

【0422】

請求項13．前記組成物が、1日に約1～2回である投与レジメンを有する、請求項7に記載の組成物または請求項8～12のいずれか1項に記載の方法。

【0423】

請求項14．前記組成物が、1日に約1回である投与レジメンを有する、請求項7に記載の組成物または請求項8～13のいずれか1項に記載の方法。

【0424】

50

請求項 15. 治療有効量の請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および（その）使用説明書を含むキットであって、前記化合物が単位剤形中に存在し、前記単位剤形が、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸濁剤、スラリー剤、サシェ剤、口腔錠、および坐剤からなる群から選択される、キット。

【0425】

請求項 16. 前記キットが、さらなる治療化合物をさらに含み、前記さらなる治療化合物が、アマンタジン、アプリンドル、アポモルヒネ、ベンズトロピン、プロモクリプチン、カルビドパ、エンタカボン、フェノルドパム、イストラデフィリン、レボドパ（レドパ）、オピカボン、プラミペキソール、ラサギリン、ロピニロール、ロチゴチン、サフィナミド、トルカボン、トリヘキシフェニジル、アンフェタミン、アルモダフィニル、カフェイン、マジンドール、メチルフェニデート、モダフィニル、ピトリサント、レボキセチン、サメリサント、セルデクスメチルフェニデート、ソルリアムフェトル、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 15 に記載のキット。

10

【0426】

請求項 17. 前記さらなる治療化合物が単位剤形中に存在し、前記単位剤形が、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸濁剤、スラリー剤、サシェ剤、口腔錠、および坐剤からなる群から選択される、請求項 16 に記載のキット。

20

【0427】

請求項 18. 請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物が液体剤形中に存在し、前記さらなる治療化合物が経口散剤形態またはサシェ形態中に存在する、請求項 17 に記載のキット。

【0428】

請求項 19. 前記さらなる治療化合物が、投与前に前記化合物の液体剤形に添加される、請求項 18 に記載のキット。本発明の別の態様では、前記使用説明書が、請求項 1～6 に記載の化合物のうちの少なくとも 1 つの投与、さらなる治療化合物、および／もしくはこれらの塩、またはこれらの組み合わせのうちの少なくとも 1 つの投与のための説明書を含む、請求項 16～19 のいずれか 1 項に記載のキットが提供される。

30

【0429】

請求項 20. 治療有効用量の請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む経口製剤。

【0430】

請求項 21. 前記経口製剤が、1 またはそれを超える添加剤をさらに含み、前記添加剤が、接着防止剤、結合剤、コーティング、崩壊剤、充填剤、香味料、染料、色素、流動促進剤、滑沢剤、防腐剤、収着剤、甘味料、これらの誘導体、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 20 に記載の経口製剤。

【0431】

40

請求項 22. 前記治療有効用量が単位剤形中に存在し、前記単位剤形が、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸濁剤、スラリー剤、および口腔錠からなる群から選択される、請求項 20 または請求項 21 に記載の経口製剤。

【0432】

請求項 23. 前記経口製剤が、1 日に約 1～2 回である投与レジメンを有する、請求項 20～22 のいずれか 1 項に記載の経口製剤。

【0433】

請求項 24. 前記経口製剤が、1 日に約 1 回である投与レジメンを有し、さらに、前記

50

経口製剤は、ヒトまたは動物の被験体に経口投与される、請求項 20～23 のいずれか 1 項に記載の経口製剤。

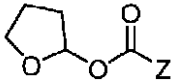
【0434】

段落請求項セット C：段落【0435～0456】

【0435】

請求項 1．本発明の 1 つの実施形態では、式 III I：

【化 7 1】



式 III

10

(式中、Z は、ガンマーヒドロキシブチラート、ガンマーアミノ酪酸、1,4-ブタンジオール、2-ヒドロシテトラヒドロフラン、アルケニル、アルケニルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルアンモニウム、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、アルキニルアミノカルボニル、アミン、アミノ、アミノカルボニル、アンモニウム、アリール、置換アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールアルキニル、アリールアミノ、アリールアミノカルボニル、アリールアンモニウム、アリールアゾ、アリールカルボニル、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルオキシ、アリールシクロアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニル、アリールスルホニルアミノ、アリールチオ、アリールチオアルキル、シアノ、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、カルボキシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ジカルボン酸、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ヒドロキシ、ニトロ、ポリシクロアルケニル、ポリシクロアルケニルアルキル、ポリシクロアルキル、ポリシクロアルキルアルキル、ポリエチレングリコール、チオール、アミノ酸、ペプチド、これらの塩、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される) の構造を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩が記載される。

20

30

【0436】

請求項 2．前記アミノ酸が、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、およびこれらの塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

40

【0437】

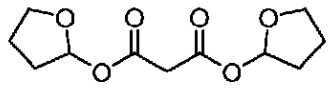
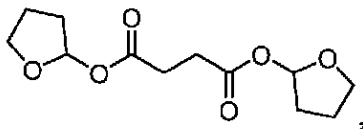
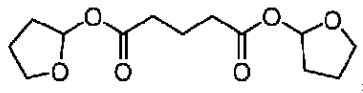
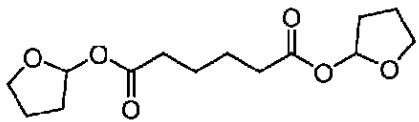
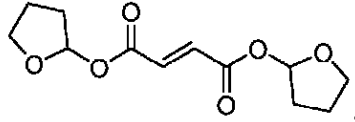
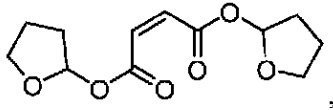
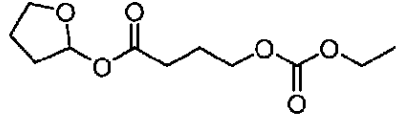
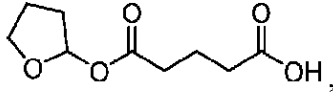
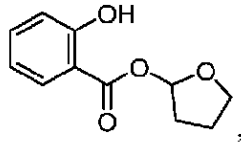
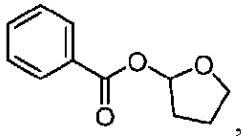
請求項 3．前記ペプチドが、ジペプチドまたはトリペプチドである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【0438】

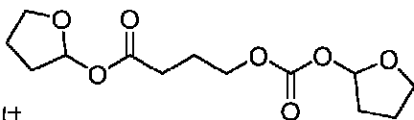
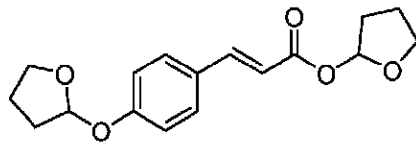
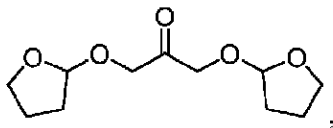
請求項 4．前記化合物が、

50

【化 7 2】



【化 7 3】



または

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【0439】

請求項 5 . 請求項 1 ~ 4 に記載の化合物または前記化合物の薬学的に許容され得る塩を含む組成物であって、前記薬学的に許容され得る塩が、アセタート、L-アスパルタート、ベシラート、ピカルボナート、カルボナート、D-カムシラート、L-カムシラート、シトラート、エジシラート、ホルマート、フマラート、グルコナート、ヒドロプロミド／プロミド、ヒドロクロリド／クロリド、D-ラクタート、L-ラクタート、D, L-ラクタート、D, L-マラート、L-マラート、メシラート、パモアート、ホスファート、スクシナート、スルファート、ビスルファート、D-タルトラート、L-タルトラート、D, L-タルトラート、メソ-タルトラート、ベンゾアート、グルセプタート、D-グルクロナート、ヒベンザート、イセチオナート、マロナート、メチルスルファート、2-ナプシラート、ニコチナート、ニトラート、オロタート、ステアラート、トシラート、チオシアナート、アセフィリナート、アセツラート、アミノサリチラート、アスコルバート、ボラート、ブチラート、カンホラート、カンホカルボナート、デカノアート、ヘキサノア

10

20

30

40

50

ト、コラート、シビオナート、ジクロロアセタート、エデンタート、エチルスルファート、フラート、フシダート、ガラクタラート、ガラクトロナート、ガラート、ゲンチサート、グルタマート、グルタラート、グリセロホスファート、ヘプタノアート、ヒドロキシベンゾアート、ヒップラート、フェニルプロピオナート、ヨーヅド、キシナホアート、ラクトビオナート、ラウラート、マレアート、マンデラート、メタンスルホナート、ミリスタート、ナパジシラート、オレアート、オキサラート、パルミタート、ピクラート、ピバラート、プロピオナート、ピロホスファート、サリチラート、サリチルスルファート、スルホサリチラート、タンナート、テレフタラート、チオサリチラート、トリプロフェナート、バレラート、バルプロアート、アジパート、4-アセトアミドベンゾアート、カムシラート、オクタノアート、エストラート、エシラート、グリコラート、チオシアナート、ウンデシレナート、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム、リチウム、コリナート、リシニウム、アンモニウム、トロエタミン、およびこれらの混合物からなる群から選択される、組成物。

10

【0440】

請求項6．睡眠障害または睡眠症候群の予防または処置を必要とする被験体における睡眠障害または睡眠症候群を予防または処置する方法であって、請求項5に記載の組成物を含む組成物を前記被験体に投与する工程を含む、方法。

【0441】

請求項7．前記睡眠障害が、神経変性疾患または障害の徴候であり、そして／あるいは、薬剤または治療化合物を用いた神経変性疾患または障害の処置の副作用であり、前記神経変性疾患または障害が、パーキンソン病、原発性パーキンソニズム、振戦麻痺、および特発性パーキンソニズムからなる群から選択される、請求項13に記載の方法。

20

【0442】

請求項8．前記組成物が、アマンタジン、アプリンドル、アポモルヒネ、ベンズトロピン、プロモクリプチン、カルビドパ、エンタカポン、フェノルドパム、イストラデフィリン、レボドパ（レドパ）、オピカポン、プラミペキソール、ラサギリン、ロピニロール、ロチゴチン、サフィナミド、トルカポン、トリヘキシフェニジル、アンフェタミン、アルモダフィニル、カフェイン、マジンドール、メチルフェニデート、モダフィニル、ピトリサント、レボキセチン、サメリサント、セルデクスメチルフェニデート、ソルリアムフェトル、またはこれらの組み合わせをさらに含む、請求項6～7のいずれか1項に記載の方法。

30

【0443】

請求項9．前記睡眠障害が、中枢性睡眠過剰障害、閉塞性睡眠時無呼吸、または交替勤務障害に関連する過剰な日中の眠気であり、前記中枢性睡眠過剰障害が、ナルコレプシー1型（カタプレキシーを伴う）、ナルコレプシー2型、特発性過眠症、クライネーレヴィン症候群、病状に起因する過眠症、薬剤または物質に起因する過眠症、精神状態に起因する過眠症、および不十分睡眠症候群からなる群から選択される、請求項6～8のいずれか1項に記載の方法。

【0444】

請求項10．前記組成物が、1またはそれを超える添加剤をさらに含み、前記添加剤が、接着防止剤、結合剤、コーティング、崩壊剤、充填剤、香味料、染料、色素、流動促進剤、滑沢剤、防腐剤、収着剤、甘味料、これらの誘導体、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項5に記載の組成物または請求項6～9のいずれか1項に記載の方法。

40

【0445】

請求項11．組成物が、1日に約1～2回である投与レジメンを有する、請求項5に記載の組成物または請求項6～10のいずれか1項に記載の方法。

【0446】

請求項12．前記組成物が、1日に約1回である投与レジメンを有する、請求項5に記載の組成物または請求項6～11のいずれか1項に記載の方法。

50

【0447】

請求項13．治療有効量の請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および（その）使用説明書を含むキットであって、前記化合物が単位剤形中に存在し、前記単位剤形が、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸濁剤、スラリー剤、サシェ剤、口腔錠、および坐剤からなる群から選択される、キット。

【0448】

請求項14．前記キットが、さらなる治療化合物をさらに含み、前記さらなる治療化合物が、アマンタジン、アブリンドル、アボモルヒネ、ベンズトロピン、プロモクリプチン、カルビドパ、エンタカボン、フェノルドパム、イストラデフィリン、レボドパ（リードパ）、オピカボン、プラミベキソール、ラサギリン、ロピニロール、ロチゴチン、サフィナミド、トルカボン、トリヘキシフェニジル、アンフェタミン、アルモダフィニル、カフェイン、マジンドール、メチルフェニデート、モダフィニル、ピトリサント、レボキセチン、サメリサント、セルデクスメチルフェニデート、ソルリアムフェトル、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項13に記載のキット。

【0449】

請求項15．前記さらなる治療化合物が単位剤形中に存在し、前記単位剤形が、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸濁剤、スラリー剤、サシェ剤、口腔錠、および坐剤からなる群から選択される、請求項14に記載のキット。

【0450】

請求項16．請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物が液体剤形中に存在し、前記さらなる治療化合物が経口散剤形態またはサシェ形態中に存在する、請求項15に記載のキット。

【0451】

請求項17．前記さらなる治療化合物が、投与前に前記化合物の液体剤形に添加される、請求項16に記載のキット。本発明の1つの態様では、請求項13～17に記載のキットの前記使用説明書が、請求項1～11に記載の化合物のうちの少なくとも1つの投与、さらなる治療化合物、および／もしくはこれらの塩、またはこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つの投与のための説明書を含む。

【0452】

請求項18．治療有効用量の請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む経口製剤。

【0453】

請求項19．前記経口製剤が、1またはそれを超える添加剤をさらに含み、前記添加剤が、接着防止剤、結合剤、コーティング、崩壊剤、充填剤、香味料、染料、色素、流動促進剤、滑沢剤、防腐剤、収着剤、甘味料、これらの誘導体、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項18に記載の経口製剤。

【0454】

請求項20．前記治療有効用量が単位剤形中に存在し、前記単位剤形が、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸濁剤、スラリー剤、および口腔錠からなる群から選択される、請求項18または請求項19に記載の経口製剤。

【0455】

請求項21．前記経口製剤が、1日に約1～2回である投与レジメンを有する、請求項18～20のいずれか1項に記載の経口製剤。

【0456】

請求項 22. 前記経口製剤が、1 日に約 1 回である投与レジメンを有し、前記経口製剤は、ヒトまたは動物の被験体に経口投与される、請求項 18～21 のいずれか 1 項に記載の経口製剤。

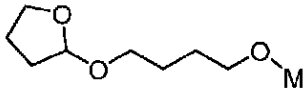
【0457】

段落請求項セット D：段落【0458～0479】

【0458】

請求項 1. 本発明の 1 つの実施形態では、式 V：

【化 74】



式 V

(式中、M は、水素、1, 4-ブタンジオール、2-ヒドロキシテトラヒドロフラン、ガンマーヒドロキシブチラート、糖アルコール、エチレングリコール、グリセロール、エリスリトール、トレイトール、アラビトール、キシリトール、リビトール、マンニトール、ソルビトール、ガラクトール、フシトール、イジトール、イノシトール、ボレミトール、イソマルト、ラクチトール、マルトトリイトール、マルトテトライトール、ポリグリシトール、ガンマーアミノ酪酸、ホスファート、スルファート、スルファマート、アルケニル、アルケニルアミノカルボニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルアンモニウム、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、アルキニルアミノカルボニル、アミン、アミノ、アミノカルボニル、アンモニウム、アリール、置換アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールアルキニル、アリールアミノ、アリールアミノカルボニル、アリールアンモニウム、アリールアゾ、アリールカルボニル、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルオキシ、アリールシクロアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニル、アリールスルホニルアミノ、アリールチオ、アリールチオアルキル、シアノ、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、カルボキシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ニトロ、ポリシクロアルケニル、ポリシクロアルケニルアルキル、ポリシクロアルキル、ポリシクロアルキルアルキル、ポリエチレングリコール、チオール、アミノ酸、ペプチド、これらの塩、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される) の構造を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩が記載される。

【0459】

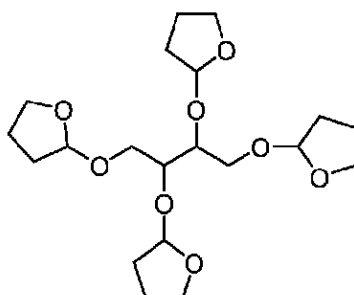
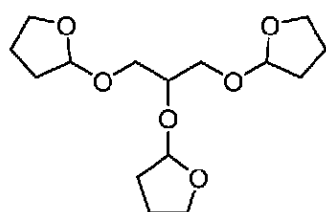
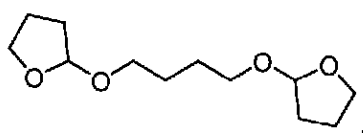
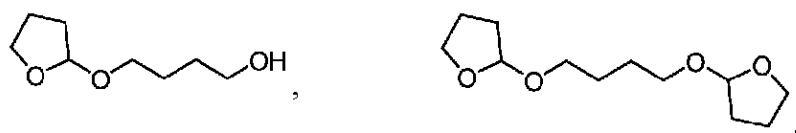
請求項 2. 前記アミノ酸が、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、およびこれらの塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【0460】

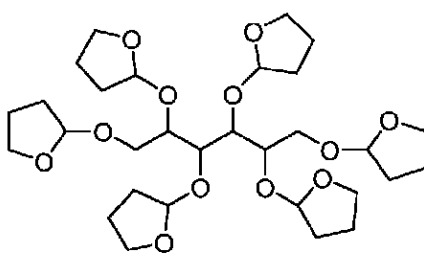
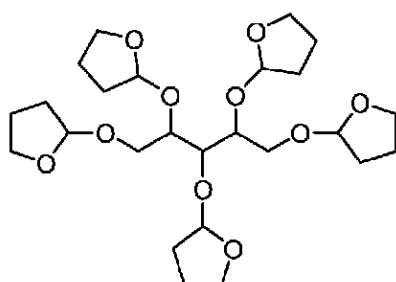
請求項 3. 前記ペプチドが、ジペプチドまたはトリペプチドである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【0461】

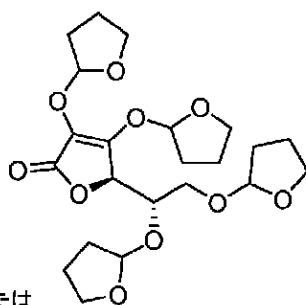
請求項 4 . 前記化合物が、
【化 7 5】



10



20



30

または

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【 0 4 6 2 】

請求項5. 請求項1～4に記載の化合物または前記化合物の薬学的に許容され得る塩を含む組成物であって、前記薬学的に許容され得る塩が、アセタート、L-アスパルタート、ベシラート、ピカルボナート、カルボナート、D-カムシラート、L-カムシラート、シトラート、エジシラート、ホルマート、フマラート、グルコナート、ヒドロブロミド／ブロミド、ヒドロクロリド／クロリド、D-ラクタート、L-ラクタート、D, L-ラクタート、D, L-マラート、L-マラート、メシラート、パモアート、ホスファート、スクシナート、スルファート、ビスルファート、D-タルトラート、L-タルトラート、D, L-タルトラート、メソ-タルトラート、ベンゾアート、グルセプタート、D-グルクロナート、ヒベンザート、イセチオナート、マロナート、メチルスルファート、2-ナプシラート、ニコチナート、ニトラート、オロタート、ステアラート、トシラート、チオシアナート、アセフィリナート、アセツラート、アミノサリチラート、アスコルバート、ボラート、ブチラート、カンホラート、カンホカルボナート、デカノアート、ヘキサノアート、コラート、シピオナート、ジクロロアセタート、エデンタート、エチルスルファート、フラート、フシダート、ガラクタラート、ガラクトツロナート、ガラート、ゲンチサート

40

50

、グルタマート、グルタラート、グリセロホスファート、ヘプタノアート、ヒドロキシベンゾアート、ヒップラート、フェニルプロピオナート、ヨージド、キシナホアート、ラク
トビオナート、ラウラート、マレアート、マンデラート、メタンスルホナート、ミリス
アート、ナパジシラート、オレアート、オキサラート、パルミタート、ピクラート、ピバラ
ート、プロピオナート、ピロホスファート、サリチラート、サリチルスルファート、スル
ホサリチラート、タンナート、テレフタラート、チオサリチラート、トリプロフェナート
、バレラート、バルプロアート、アジパート、4-アセトアミドベンゾアート、カムシラ
ート、オクタノアート、エストラート、エシラート、グリコラート、チオシアナート、ウ
ンデシレナート、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウ
ム、リチウム、コリナート、リシニウム、アンモニウム、トロエタミン、およびこれらの
混合物からなる群から選択される、組成物。

10

【0463】

請求項6．睡眠障害または睡眠症候群の予防または処置を必要とする被験体における睡
眠障害または睡眠症候群を予防または処置する方法であって、請求項5に記載の組成物を
含む組成物を前記被験体に投与する工程を含む、方法。

【0464】

請求項7．前記睡眠障害が、神経変性疾患または障害の徴候であり、そして／あるいは
、薬剤または治療化合物を用いた神経変性疾患または障害の処置の副作用であり、前記神
経変性疾患または障害が、パーキンソン病、原発性パーキンソニズム、振戦麻痺、および
特発性パーキンソニズムからなる群から選択される、請求項6に記載の方法。

20

【0465】

請求項8．前記組成物が、アマンタジン、アプリンドル、アポモルヒネ、ベンズトロピ
ン、プロモクリプチン、カルビドパ、エンタカポン、フェノルドパム、イストラデフィリ
ン、レボドパ（レドパ）、オピカポン、プラミベキソール、ラサギリン、ロピニロール
、ロチゴチン、サフィナミド、トルカポン、トリヘキシフェニジル、アンフェタミン、ア
ルモダフィニル、カフェイン、マジンドール、メチルフェニデート、モダフィニル、ピト
リサント、レボキセチン、サメリサント、セルデクスメチルフェニデート、ソルリアムフ
ェトル、またはこれらの組み合わせをさらに含む、請求項6～7のいずれか1項に記載の
方法。

【0466】

請求項9．前記睡眠障害が、中枢性睡眠過剰障害、閉塞性睡眠時無呼吸、または交替勤
務障害に関連する過剰な日中の眠気であり、前記中枢性睡眠過剰障害が、ナルコレプシー
1型（カタプレキシーを伴う）、ナルコレプシー2型、特発性過眠症、クライネーレヴィ
ン症候群、病状に起因する過眠症、薬剤または物質に起因する過眠症、精神状態に起因す
る過眠症、および不十分睡眠症候群からなる群から選択される、請求項6～8のいずれか
1項に記載の方法。

30

【0467】

請求項10．前記組成物が、1またはそれを超える添加剤をさらに含み、前記添加剤が
、接着防止剤、結合剤、コーティング、崩壊剤、充填剤、香味料、染料、色素、流動促進
剤、滑沢剤、防腐剤、収着剤、甘味料、これらの誘導体、およびこれらの組み合わせから
なる群から選択される、請求項5に記載の組成物または請求項6～9のいずれか1項に記
載の方法。

40

【0468】

請求項11．組成物が、1日に約1～2回である投与レジメンを有する、請求項5に記
載の組成物または請求項6～10のいずれか1項に記載の方法。

【0469】

請求項12．前記組成物が、1日に約1回である投与レジメンを有し、前記組成物が、
ヒトまたは動物の被験体に経口投与される、請求項5に記載の組成物または請求項6～
11のいずれか1項に記載の方法。

【0470】

50

請求項 13. 治療有効量の請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩およびその使用説明書を含むキットであって、前記化合物が単位剤形中に存在し、さらに、前記単位剤形が、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸濁剤、スラリー剤、サシェ剤、口腔錠、および坐剤からなる群から選択される、キット。

【0471】

請求項 14. 前記キットが、さらなる治療化合物をさらに含み、前記さらなる治療化合物が、アマンタジン、アプリンドル、アポモルヒネ、ベンズトロピン、プロモクリプチン、カルビドパ、エンタカボン、フェノルドパム、イストラデフィリン、レボドパ（レドパ）、オピカボン、プラミペキソール、ラサギリン、ロピニロール、ロチゴチン、サフィナミド、トルカボン、トリヘキシフェニジル、アンフェタミン、アルモダフィニル、カフェイン、マジンドール、メチルフェニデート、モダフィニル、ピトリサント、レボキセチン、サメリサント、セルデクスメチルフェニデート、ソルリアムフェトル、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 13 に記載のキット。

【0472】

請求項 15. 前記さらなる治療化合物が単位剤形中に存在し、前記単位剤形が、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸濁剤、スラリー剤、サシェ剤、口腔錠、および坐剤からなる群から選択される、請求項 14 に記載のキット。

【0473】

請求項 16. 請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物が液体剤形中に存在し、前記さらなる治療化合物が経口散剤形態またはサシェ形態中に存在する、請求項 15 に記載のキット。

【0474】

請求項 17. 前記さらなる治療化合物が、投与前に前記化合物の液体剤形に添加される、請求項 16 に記載のキット。本発明の別の態様では、請求項 13～17 に記載のキットの前記使用説明書が、請求項 1～4 に記載の化合物のうちの少なくとも 1 つの投与、さらなる治療化合物、および／もしくはこれらの塩、またはこれらの組み合わせのうちの少なくとも 1 つの投与のための説明書を含む。

【0475】

請求項 18. 治療有効用量の請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む経口製剤。

【0476】

請求項 19. 前記経口製剤が、1 またはそれを超える添加剤をさらに含み、前記添加剤が、接着防止剤、結合剤、コーティング、崩壊剤、充填剤、香味料、染料、色素、流動促進剤、滑沢剤、防腐剤、収着剤、甘味料、これらの誘導体、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 18 に記載の経口製剤。

【0477】

請求項 20. 前記治療有効用量が単位剤形中に存在し、前記単位剤形が、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸濁剤、スラリー剤、サシェ剤、および口腔錠からなる群から選択される、請求項 18 または請求項 19 に記載の経口製剤。

【0478】

請求項 21. 前記経口製剤が、1 日に約 1～2 回である投与レジメンを有する、請求項 18～20 のいずれか 1 項に記載の経口製剤。

【0479】

請求項 22. 前記経口製剤が、1 日に約 1 回である投与レジメンを有し、前記経口製剤

10

20

30

40

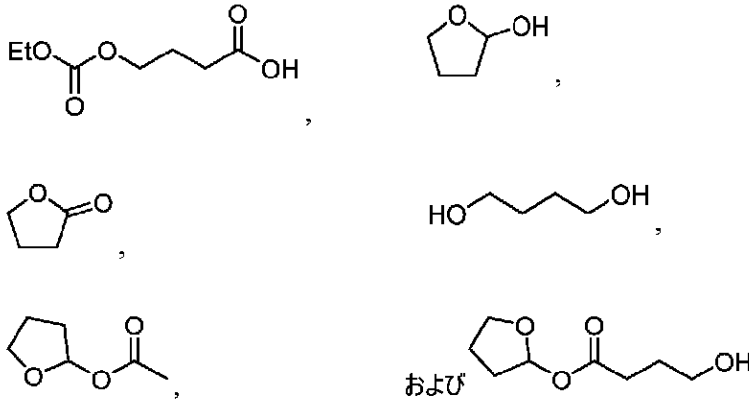
50

は、ヒトまたは動物の被験体に経口投与される、請求項 18～21 のいずれか 1 項に記載の経口製剤。

【0480】

本発明の別の実施形態では、睡眠障害または睡眠症候群の予防または処置を必要とする被験体における睡眠障害または睡眠症候群を予防または処置する方法であって、

【化 76】



10

からなる群から選択される化合物または前述の化合物の薬学的に許容され得る塩を含む組成物を前述の被験体に投与する工程を含む、方法が提供される。

20

【0481】

この方法の 1 つの代替法では、睡眠障害は、神経変性疾患または障害の徴候であり、そして／あるいは薬剤または治療化合物を用いた神経変性疾患または障害の処置の副作用である。神経変性疾患または障害は、この方法のうちの 1 つの代替法において、パーキンソン病、原発性パーキンソニズム、振戦麻痺、および特発性パーキンソニズムからなる群から選択され得る。睡眠障害は、この方法のうちの 1 つの代替法において、中枢性睡眠過剰障害、閉塞性睡眠時無呼吸、または交替勤務障害に関連する過剰な日中の眠気からなる群から選択され得る。中枢性睡眠過剰障害は、この方法のうちの 1 つの代替法において、ナルコレプシー 1 型（カタプレキシーを伴う）、ナルコレプシー 2 型、特発性過眠症、クライネーレヴィン症候群、病状に起因する過眠症、薬剤または物質に起因する過眠症、精神状態に起因する過眠症、および不十分睡眠症候群からなる群から選択され得る。この方法の組成物は、以下のもの（有効成分または化合物）のうちの 1 つまたは複数（例えば、アマンタジン、アプリンドル、アポモルヒネ、ベンズトロピン、プロモクリプチン、カルビドパ、エンタカボン、フェノルドパム、イストラデフィリン、レボドパ（レドパ）、オピカボン、プラミペキソール、ラサギリン、ロピニロール、ロチゴチン、サフィナミド、トルカボン、トリヘキシフェニジル、アンフェタミン、アルモダフィニル、カフェイン、マジンドール、メチルフェニデート、モダフィニル、ピトリサント、レボキセチン、サメリサント、セルデクスメチルフェニデート、およびソルリアムフェトル、またはこれらの組み合わせなど）をさらに含み得る。この方法のいくつかの代替法では、また、この方法の組成物は、1 またはそれを超える添加剤をさらに含んでよく、ここで、前述の添加剤は、接着防止剤、結合剤、コーティング、崩壊剤、充填剤、香味料、染料、色素、流動促進剤、滑沢剤、防腐剤、収着剤、甘味料、これらの誘導体、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され得る。この方法のいくつかの代替法では、また、この方法の組成物は、1 またはそれを超える前述のさらなる有効成分／化合物を、1 またはそれを超える前述の添加剤と共にさらに含んでよい。

30

40

【0482】

睡眠障害または睡眠症候群の予防または処置を必要とする被験体における睡眠障害または睡眠症候群を予防または処置する上記の方法の 1 つの実施形態では、組成物は、1 日に約 2 回またはそれ未満、より好ましくは、1 日に 1～2 回である投与レジメンを有する。別の実施形態では、組成物は、1 日に約 1 回である投与レジメンを有する。組成物は、経

50

口、鼻腔内、皮内、筋肉内（intramuscular）、デポー注射、皮下、または静脈内手段を介して被験体（被験体は動物またはヒトである）に投与され得る。1つの代替方法では、組成物は、ヒトまたは動物の被験体に経口投与される。

【0483】

上記技術の別の実施形態では、治療有効量の本発明の組成物またはその薬学的に許容され得る塩を含むキット（あるいは、治療有効量の本発明の組成物を含む、睡眠障害または睡眠症候群の予防または処置を必要とする被験体における睡眠障害または睡眠症候群を予防または処置する方法のためのキット）が提供され、ここで、前述の組成物は単位剤形中に存在する。単位剤形は、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸濁剤、スラリー剤、サシェ剤、口腔錠、および坐剤からなる群から選択され得る。かかるキットは、1またはそれを超えるさらなる治療化合物をさらに追加で含み得る。1またはそれを超えるさらなる治療化合物は、アマンタジン、アプリンドル、アポモルヒネ、ベンズトロピン、プロモクリプチン、カルビドパ、エンタカボン、フェノルドパム、イストラデフィリン、レボドパ（レドパ）、オピカボン、プラミペキソール、ラサギリン、ロピニロール、ロチゴチン、サフィナミド、トルカボン、トリヘキシフェニジル、アンフェタミン、アルモダフィニル、カフェイン、マジンドール、メチルフェニデート、モダフィニル、ピトリサント、レボキセチン、サメリサント、セルデクスメチルフェニデート、ソルリアムフェトル、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され得る。1またはそれを超えるさらなる治療化合物は単位剤形中に提供されてよく、ここで、単位剤形は、舌下錠、グミ剤、咀嚼錠、速溶錠、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、トローチ剤、ロゼンジ、経口散剤、水剤、液剤、薄ストリップ、口腔内崩壊フィルム剤（OTF）、口腔ストリップ、シロップ剤、懸濁剤、スラリー剤、サシェ剤、口腔錠、および坐剤からなる群から選択される。本発明の別の態様では、かかるキットは、使用説明書をさらに含み、ここで、使用説明書は、少なくとも1つの組成物の投与、さらなる治療化合物、および／もしくはその（薬学的に許容され得る）塩（複数可）またはこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つの投与のための説明書を含む。

【0484】

上記の段落243～246のうちのいずれか1つまたは複数の方法またはキットでは、薬学的に許容され得る塩は、アセタート、L-アスパルタート、ベシラート、ピカルボナート、カルボナート、D-カムシラート、L-カムシラート、シトラート、エジシラート、ホルマート、フマラート、グルコナート、ヒドロプロミド／プロミド、ヒドロクロリド／クロリド、D-ラクタート、L-ラクタート、D, L-ラクタート、D, L-マラート、L-マラート、メシラート、パモアート、ホスファート、スクシナート、スルファート、ビスルファート、D-タルトラート、L-タルトラート、D, L-タルトラート、メソ-タルトラート、ベンゾアート、グルセプタート、D-グルクロナート、ヒベンザート、イセチオナート、マロナート、メチルスルファート、2-ナプシラート、ニコチナート、ニトラート、オロタート、ステアラート、トシラート、チオシアナート、アセフィリナート、アセツラート、アミノサリチラート、アスコルバート、ボラート、ブチラート、カンホラート、カンホカルボナート、デカノアート、ヘキサノアート、コラート、シピオナート、ジクロロアセタート、エデンタート、エチルスルファート、フラート、フシダート、ガラクタラート、ガラクトツロナート、ガラート、ゲンチサート、グルタマート、グルタラート、グリセロホスファート、ヘプタノアート、ヒドロキシベンゾアート、ヒップラート、フェニルプロピオナート、ヨージド、キシナホアート、ラクトビオナート、ラウラート、マレアート、マンデラート、メタンスルホナート、ミリスタート、ナパジシラート、オレアート、オキサラート、パルミタート、ピクラート、ピバラート、プロピオナート、ピロホスファート、サリチラート、サリチルスルファート、スルホサリチラート、タンナート、テレフタラート、チオサリチラート、トリプロフェナート、バレラート、バルプロアート、アジパート、4-アセトアミドベンゾアート、カムシラート、オクタノアート、エ

スタート、エシラート、グリコラート、チオシアナート、ウンデシレナート、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム、リチウム、コリナート、リシニウム、アンモニウム、トロエタミン、およびこれらの混合物からなる群から選択される。本発明の別の態様では、また、薬学的に許容され得る塩は、アンフェタミンの塩（例えば、アンフェタミニウムなど）、メチルフェニデート、およびセルデクスメチルフェニデートをさらに含む群から選択され得る。

【0485】

本発明をその詳細な説明と併せて記載しているが、前述の説明は、例示を意図し、本発明の範囲を限定せず、本発明は、添付の特許請求の範囲の範囲によって定義されると理解されるであろう。他の態様、利点、および修正形態は、以下の特許請求の範囲の範囲内にある。

【図面】

【図 1】

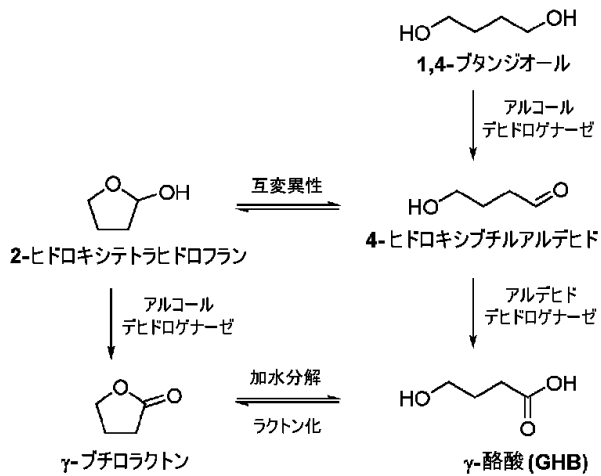


FIG. 1

【図 2】

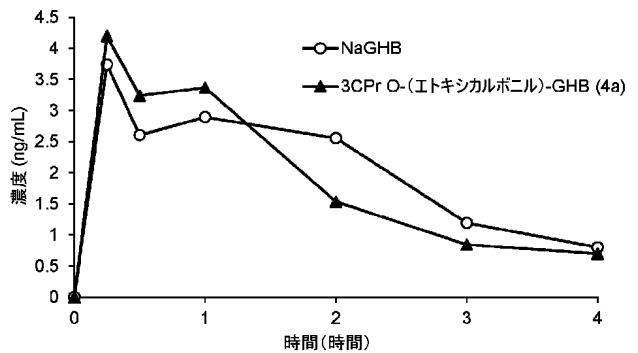


FIG. 2

10

20

30

40

50

【図 3】

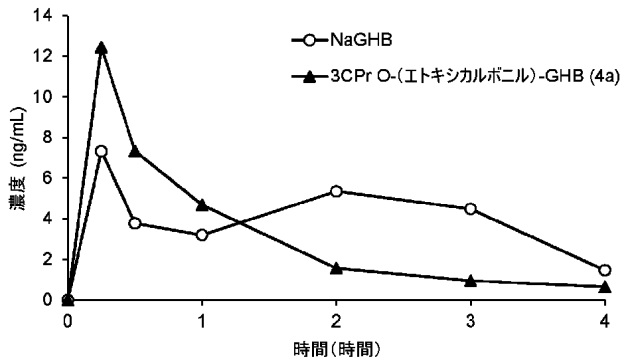


FIG. 3

【図 4】

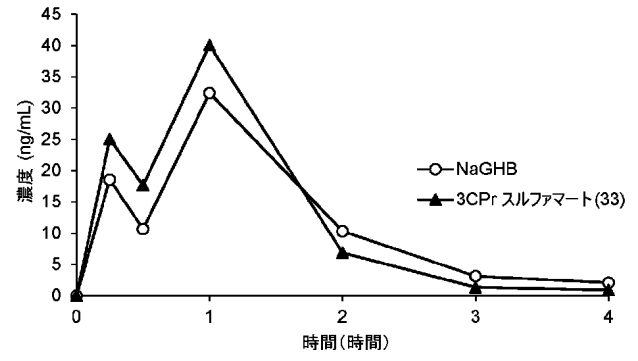


FIG. 4

【図 5】

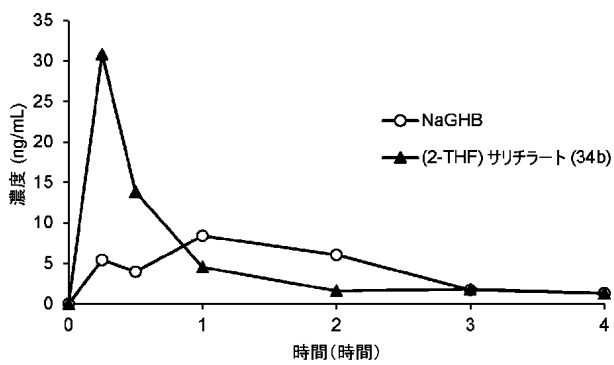


FIG. 5

【図 6】

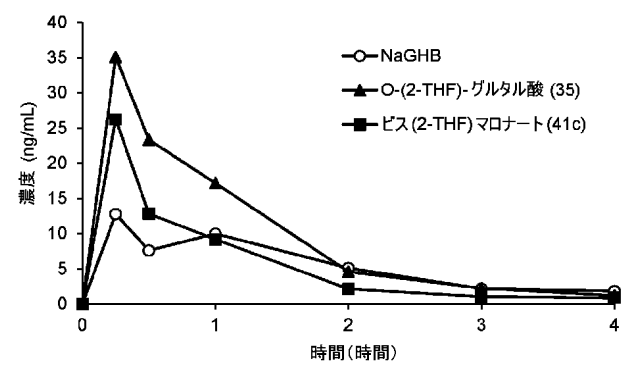


FIG. 6

10

20

30

40

50

【図 7】

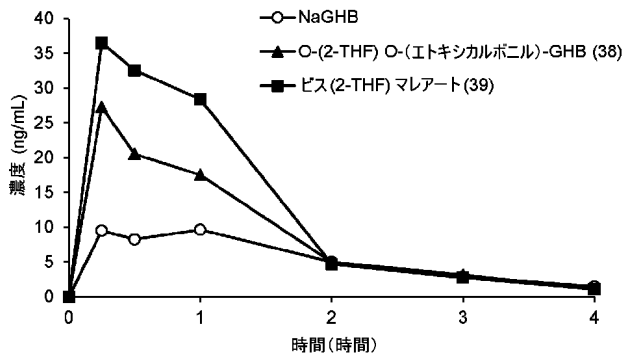


FIG. 7

【図 8】

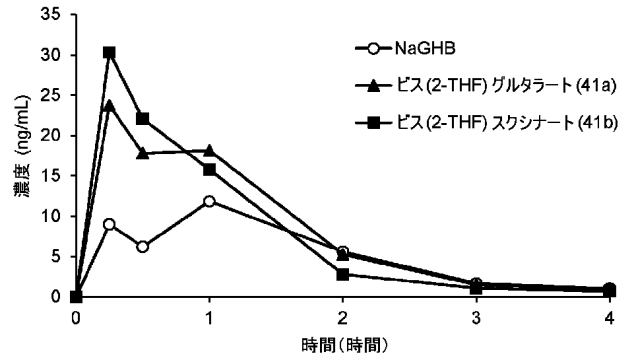


FIG. 8

【図 9】

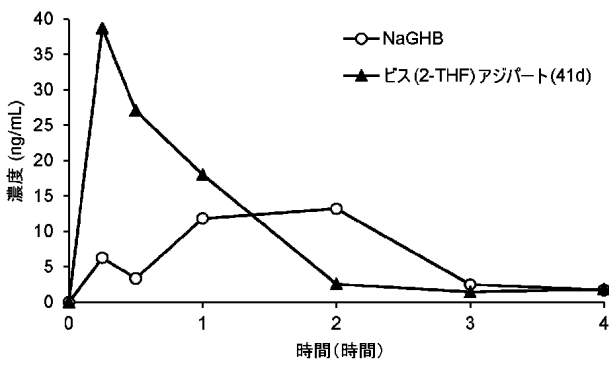


FIG. 9

【図 10】

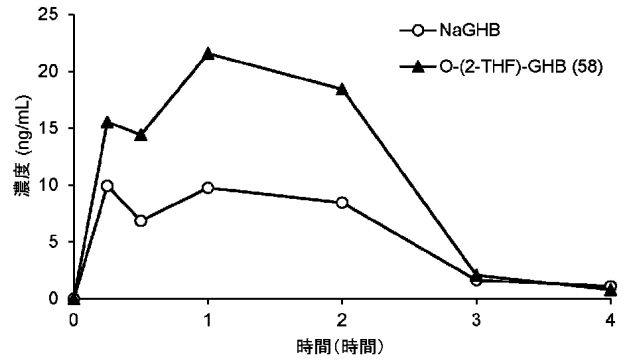


FIG. 10

10

20

30

40

50

【図 1 1】

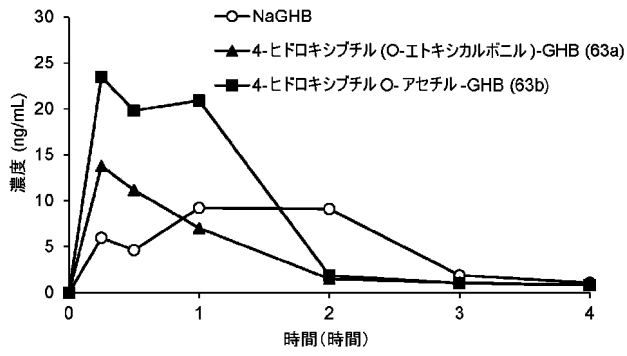


FIG. 11

【図 1 2】

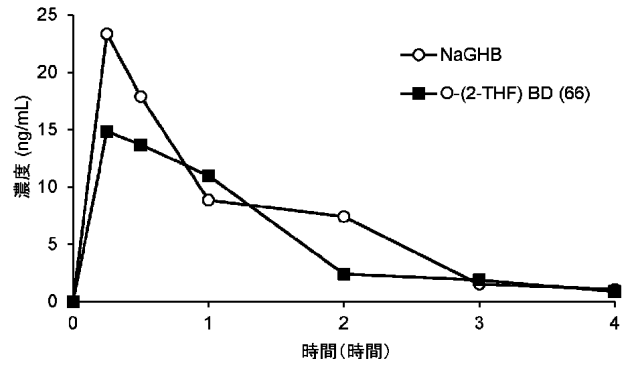


FIG. 12

10

【図 1 3】

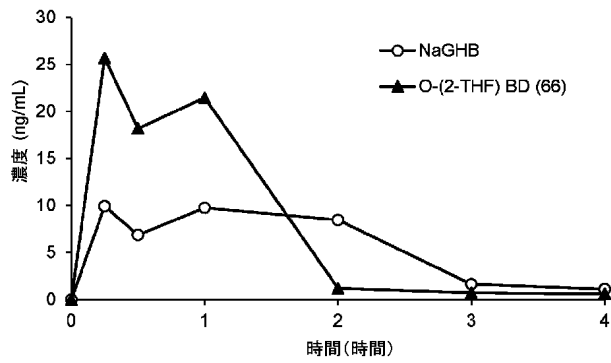


FIG. 13

【図 1 4】

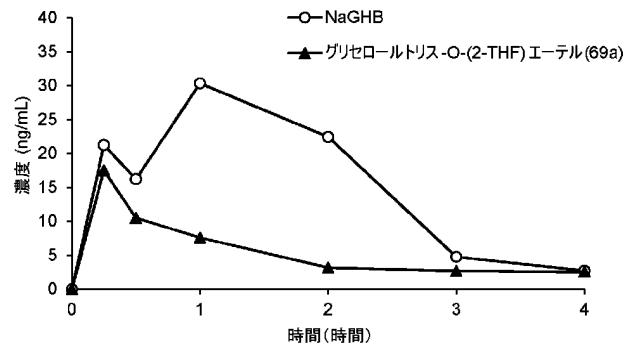


FIG. 14

20

30

40

50

【図 15】

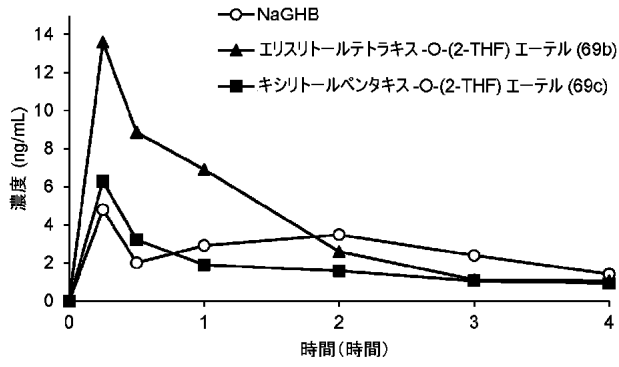


FIG. 15

【図 16】

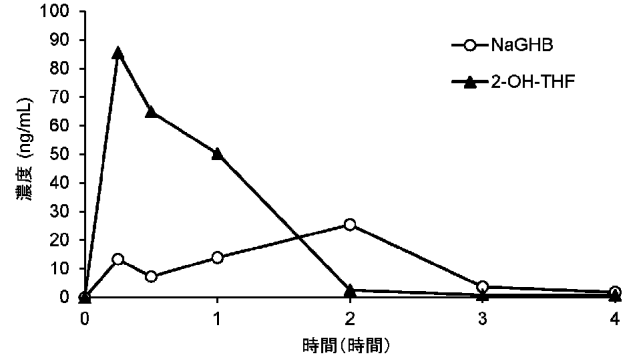


FIG. 16

10

【図 17】

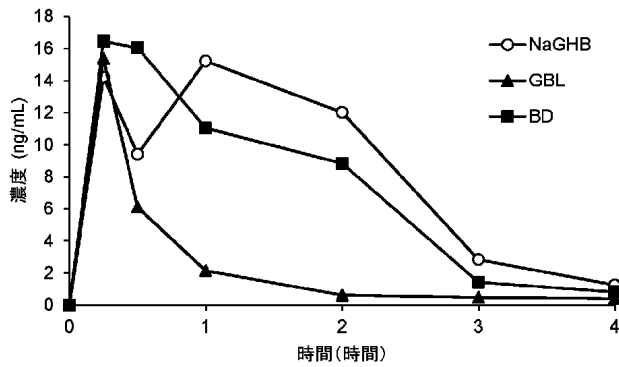


FIG. 17

【図 18】

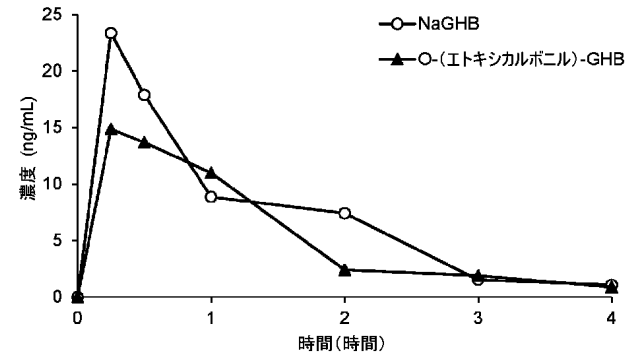


FIG. 18

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/019097

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. **C07C69/675 C07C69/88 C07C69/96 C07C235/12 C07C301/00**
C07C307/02 C07D207/16 C07D307/20 C07F9/09 C07K5/06
A61K31/194 A61P25/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C C07D C07F C07K A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/083129 A1 (LABORATORIO FARMACEUTICO C.T.) 11 June 2015 (2015-06-11) claims 1, 12; example 1 -----	1, 5-22
X	US 2019/194120 A1 (XW LABORATORIES) 27 June 2019 (2019-06-27) claims 1, 23, 27-34; compounds 20-24, 27-31, 56-69, 71, 76, 78, 84-88, 90 -----	1, 5-22
X	US 2004/214755 A1 (F. ALBERICIO, ET AL.) 28 October 2004 (2004-10-28) example 27g ----- -/--	1, 4, 5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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

"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

23 August 2023

Date of mailing of the international search report

04/09/2023

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL - 2280 HV Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-2040,

Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, Russell

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/019097

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	H. STRASDEIT, ET AL.: "Syntheses and properties of zinc and calcium complexes of valinate and isovalinate: metal alpha-amino acidates as possible constituents of the early Earth's chemical inventory", CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL, vol. 7, no. 5, 23 February 2001 (2001-02-23), pages 1133-1142, XP071822542, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, DE ISSN: 0947-6539, DOI: 10.1002/1521-3765(20010302)7:5<1133::AID-CHEM1133>3.0.CO;2-T compound 13 -----	1, 4, 5
X	GAIK-LEAN CHEE: "Selective deprotection of isopropyl esters, carbamates and carbonates with aluminium chloride", SYNLETT, no. 10, October 2001 (2001-10), pages 1593-1595, XP093075511, DE ISSN: 0936-5214, DOI: 10.1055/s-2001-17466 compound 1i -----	1, 5
X	S.F. MARTIN, ET AL.: "Application of AlMe₃-mediated amidation reactions to solution phase peptide synthesis", TETRAHEDRON LETTERS, vol. 39, no. 12, 19 March 1998 (1998-03-19), pages 1517-1520, XP004108088, Elsevier Science Publishers, Oxford, GB ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/S0040-4039(98)00071-9 table 1, entries 3-5 -----	1-5
X	DATABASE REGISTRY [Online] Chemical Abstracts Service, Columbus, OH, US; 24 December 2013 (2013-12-24), Anon.: "L-Valine, N-(4-hydroxy-1-oxobutyl)-", XP093075536, Database accession no. 1502828-48-9 abstract ----- -/--	1, 2, 5

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/019097

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] Chemical Abstracts Service, Columbus, OH, US; 31 December 2013 (2013-12-31), Anon.: "L-Alanine, N-(4-hydroxy-1-oxobutyl)-", XP093075540, Database accession no. 1508153-72-7 abstract -----	1, 2, 5

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/019097

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015083129	A1	11-06-2015	NONE	
US 2019194120	A1	27-06-2019	AU 2016328150 A1	10-05-2018
			CA 2999367 A1	30-03-2017
			CA 3207643 A1	30-03-2017
			CN 108283000 A	13-07-2018
			CN 113061089 A	02-07-2021
			EP 3353145 A1	01-08-2018
			EP 4119539 A1	18-01-2023
			ES 2930848 T3	22-12-2022
			HK 1257965 A1	01-11-2019
			JP 6830671 B2	17-02-2021
			JP 6830671 B6	10-03-2021
			JP 2018532771 A	08-11-2018
			JP 2021073214 A	13-05-2021
			JP 2023011677 A	24-01-2023
			KR 20180058738 A	01-06-2018
			TW 201718456 A	01-06-2017
			US 2019194120 A1	27-06-2019
			US 2019218168 A1	18-07-2019
			US 2020039917 A1	06-02-2020
			US 2020223783 A1	16-07-2020
			US 2020369598 A1	26-11-2020
			US 2020369599 A1	26-11-2020
			US 2021130281 A1	06-05-2021
			WO 2017050259 A1	30-03-2017
US 2004214755	A1	28-10-2004	AT 371667 T	15-09-2007
			AU 783542 B2	10-11-2005
			BG 65926 B1	31-05-2010
			BR 0108213 A	05-03-2003
			CA 2399187 A1	16-08-2001
			CN 1422278 A	04-06-2003
			CN 101597326 A	09-12-2009
			CY 1106992 T1	26-09-2012
			CZ 20022740 A3	15-01-2003
			DE 60130192 T2	21-05-2008
			DK 1254162 T3	02-01-2008
			EP 1254162 A2	06-11-2002
			EP 1829889 A2	05-09-2007
			EP 2258715 A1	08-12-2010
			ES 2292558 T3	16-03-2008
			HK 1047290 A1	14-02-2003
			HU 0301817 A2	29-09-2003
			IL 150981 A	30-05-2013
			JP 5188665 B2	24-04-2013
			JP 2003522198 A	22-07-2003
			KR 20020092951 A	12-12-2002
			MX PA02007760 A	23-10-2002
			NO 331847 B1	23-04-2012
			NZ 520488 A	24-03-2005
			PL 356800 A1	12-07-2004
			PT 1254162 E	03-12-2007
			RU 2280039 C2	20-07-2006
			SK 11242002 A3	03-06-2003
			UA 76949 C2	16-10-2006
			US 2004214755 A1	28-10-2004
			US 2008318849 A1	25-12-2008

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

Information on patent family members

PCT/US2023/019097

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 0158934 A2	16-08-2001

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 K	31/661 (2006.01)	A 6 1 K	31/661	
A 6 1 K	31/18 (2006.01)	A 6 1 K	31/18	
A 6 1 K	31/235 (2006.01)	A 6 1 K	31/235	
A 6 1 K	31/401 (2006.01)	A 6 1 K	31/401	
A 6 1 K	31/341 (2006.01)	A 6 1 K	31/341	
C 0 7 D	207/16 (2006.01)	C 0 7 D	207/16	
C 0 7 D	307/20 (2006.01)	C 0 7 D	307/20	C S P
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 K	31/472 (2006.01)	A 6 1 K	31/472	
A 6 1 K	31/473 (2006.01)	A 6 1 K	31/473	
A 6 1 K	31/13 (2006.01)	A 6 1 K	31/13	
A 6 1 K	31/277 (2006.01)	A 6 1 K	31/277	
A 6 1 K	31/407 (2006.01)	A 6 1 K	31/407	
A 6 1 K	31/4985 (2006.01)	A 6 1 K	31/4985	
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55	
A 6 1 K	31/52 (2006.01)	A 6 1 K	31/52	
A 6 1 K	31/46 (2006.01)	A 6 1 K	31/46	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	9/10 (2006.01)	A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 K	9/14	
C 0 7 C	69/675 (2006.01)	C 0 7 C	69/675	
C 0 7 C	235/02 (2006.01)	C 0 7 C	235/02	
C 0 7 C	307/06 (2006.01)	C 0 7 C	307/06	
C 0 7 C	307/02 (2006.01)	C 0 7 C	307/02	
C 0 7 C	271/64 (2006.01)	C 0 7 C	271/64	
C 0 7 C	271/66 (2006.01)	C 0 7 C	271/66	
C 0 7 C	311/52 (2006.01)	C 0 7 C	311/52	
C 0 7 F	9/09 (2006.01)	C 0 7 F	9/09	Z
C 0 7 C	69/84 (2006.01)	C 0 7 F	9/09	K
C 0 7 C	235/12 (2006.01)	C 0 7 C	69/84	
C 0 7 C	237/12 (2006.01)	C 0 7 C	235/12	
C 0 7 C	309/70 (2006.01)	C 0 7 C	237/12	
		C 0 7 C	309/70	

,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,C O,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,I R,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,MU,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

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ベラ, サンジブ

アメリカ合衆国 バージニア 2 4 0 6 0, ブラックスバーク, ビレッジ ウェイ エス 1 3 0 3

(72)発明者 ダナ, ディビエンドウ

アメリカ合衆国 フロリダ 3 2 9 5 5, ロックレッジ, アラファヤ レーン 3 8 4 2, ユニッ ト 2 0 3

(72)発明者 ギュンター, スヴェン

アメリカ合衆国 アイオワ 5 2 2 4 1, コーラルビル, フォレスト エッジ サークル 9 1 3

(72)発明者 スミス, アダム

アメリカ合衆国 フロリダ 3 2 8 0 1, オーランド, エヌ. サマーリン アベニュー 1 0
(72)発明者 ミックル, トラビス

アメリカ合衆国 フロリダ 3 4 7 4 7, キシミー, ウェストパーク ドライブ 9 1 6
F ターム (参考) 4C076 AA12 AA16 AA22 AA36 AA53 BB01 CC01 FF04 FF05 FF06
FF09 FF32 FF34 FF39 FF46 FF53
4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BC07 BC30 BC32 CB05 CB07 CB15
CB22 DA34 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA17 MA23 MA35 MA37
MA41 MA52 NA05 NA06 NA11 NA15 ZA02 ZC75
4C206 AA01 AA02 DB03 DB18 DB33 DB43 DB45 FA07 FA29 FA56
GA04 GA19 GA37 HA13 JA02 JA11 KA01 KA17 MA01 MA02 MA03
MA04 MA05 MA37 MA43 MA55 MA57 MA61 MA72 NA05 NA06 NA11
NA15 ZA02 ZC75
4H006 AA01 AA03 AB20 BN10 BN30 BS10 BU32 BV22 KA06 KA57
KC12 RA16
4H050 AA01 AA03 AB20 AC90