

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】令和4年6月16日(2022.6.16)

【国際公開番号】WO2019/241555  
 【公表番号】特表2021-528386(P2021-528386A)  
 【公表日】令和3年10月21日(2021.10.21)  
 【出願番号】特願2020-568772(P2020-568772)  
 【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00(2006.01)

10

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 K 31/4745(2006.01)

A 6 1 K 9/08(2006.01)

A 6 1 K 9/20(2006.01)

A 6 1 K 9/48(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 9/08

20

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/48

【手続補正書】

【提出日】令和4年6月8日(2022.6.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

30

【特許請求の範囲】

【請求項1】

V M A T 2 インヒビターでの被験体の処置のための方法において使用するための、V M A T 2 インヒビターを含む組成物であって、前記方法は、前記被験体が、C O M T ハプロ不全を有するか否かを決定する工程；および前記被験体がC O M T ハプロ不全を有することが決定された場合に、前記組成物を前記被験体に投与する工程、を包含する、組成物。

【請求項2】

前記被験体は、非欠失アレル上にC O M T 1 0 8 m e t 改変体を有する、請求項1に記載の組成物。

40

【請求項3】

V M A T 2 インヒビターでの被験体の処置のための方法において使用するための、V M A T 2 インヒビターを含む組成物であって、前記方法は、前記被験体が2 2 q 1 1 . 2 欠失症候群を有するか否かを決定する工程；および前記被験体が2 2 q 1 1 . 2 欠失症候群を有することが決定された場合に、前記組成物を前記被験体に投与する工程、を包含する、組成物。

【請求項4】

精神障害の処置を必要とする被験体において精神障害を処置するための、V M A T 2 イン

50

ヒビターを含む組成物であって、

ここで前記被験体は、前記被験体が、COMTハプロ不全を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、組成物。

【請求項 5】

前記被験体は、非欠失アレル上にCOMT 108met 変異体を有する、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

精神障害の処置を必要とする被験体において精神障害を処置するための、VMAT2インヒビターを含む組成物であって、

ここで前記被験体は、前記被験体が、22q11.2欠失症候群を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、組成物。 10

【請求項 7】

精神障害の処置を必要とする被験体において精神障害を処置する方法において使用するための、VMAT2インヒビターを含む組成物であって、前記方法は、

前記被験体がCOMTハプロ不全を有するか否かを決定する工程；および

前記被験体がCOMTハプロ不全を有することを決定された場合に、前記組成物を前記被験体に投与する工程、  
を包含する、組成物。

【請求項 8】

前記被験体は、非欠失アレル上にCOMT 108met 変異体を有する、請求項 7 に記載の組成物。 20

【請求項 9】

精神障害の処置を必要とする被験体において精神障害を処置する方法において使用するための、VMAT2インヒビターを含む組成物であって、前記方法は、

前記被験体が22q11.2欠失症候群を有するか否かを決定する工程；および

前記被験体が22q11.2欠失症候群を有することが決定された場合に、前記組成物を前記被験体に投与する工程、  
を包含する、組成物。

【請求項 10】

前記精神障害は、統合失調症スペクトラム障害、注意欠陥多動障害、分離不安障害、強迫性障害、自閉症スペクトラム障害、気分障害、神経性食欲不振、ナルコレプシー、ヘロイン嗜癖、または早期発症性アルコール依存症である、請求項 4～9のいずれか1項に記載の組成物。 30

【請求項 11】

前記精神障害は、統合失調症スペクトラム障害である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記精神障害は、気分障害である、請求項 10 に記載の組成物。

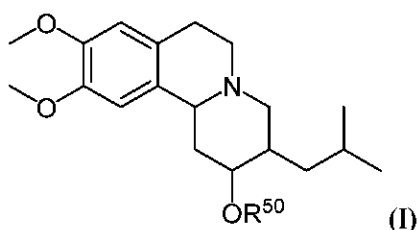
【請求項 13】

前記精神障害は、自閉症スペクトラム障害である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記VMAT2インヒビターは、式(I)：

【化 18】



の化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択され、こ 50

ここで：

$R^{50}$  は、 $-C(=O)-O-(CR^aR^b)_m$  または  $-C(=O)-(CR^aR^b)_n-NH_2$  であり、

$R^a$  および  $R^b$  は、各存在において、独立して、 $H$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-NH-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-Me$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SCH_3$ 、フェニル、 $-OH$ 、4-ヒドロキシ-フェニル、イミダゾリル、またはインドリルであり；

$m$  は、1～6であり；そして

$n$  は、1～6である、

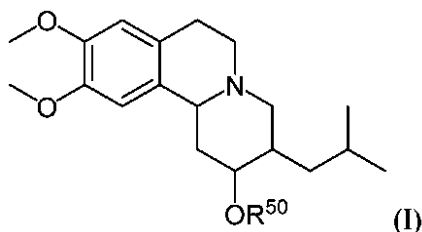
請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 15】

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における式 (I)：

【化 19】



20

の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される VMAT2 インヒビターの使用であって、ここで

$R^{50}$  は、 $-C(=O)-O-(CR^aR^b)_m$  または  $-C(=O)-(CR^aR^b)_n-NH_2$  であり、

$R^a$  および  $R^b$  は、各存在において、独立して、 $H$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-NH-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-Me$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SCH_3$ 、フェニル、 $-OH$ 、4-ヒドロキシ-フェニル、イミダゾリル、またはインドリルであり；

$m$  は、1～6であり；そして

$n$  は、1～6であり、

30

前記処置は、治療上有効な量の VMAT2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、

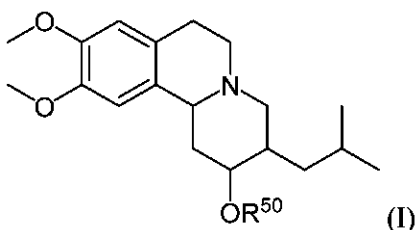
ここで前記被験体は、前記被験体が、COMT ハプロ不全を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、

使用。

【請求項 16】

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における式 (I)：

【化 20】



40

の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される VMAT2 インヒビターの使用であって、ここで：

$R^{50}$  は、 $-C(=O)-O-(CR^aR^b)_m$  または  $-C(=O)-(CR^aR^b)_n-NH_2$  であり、

$R^a$  および  $R^b$  は、各存在において、独立して、 $H$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-NH-C(=$

50

NH)NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O-Me、-SH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-SCH<sub>3</sub>、フェニル、-OH、4-ヒドロキシ-フェニル、イミダゾリル、またはインドリルであり；

mは、1～6であり；そして

nは、1～6であり、

前記処置は、治療上有効な量のVMAT2インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、

ここで前記被験体は、前記被験体が、22q11.2欠失症候群を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、

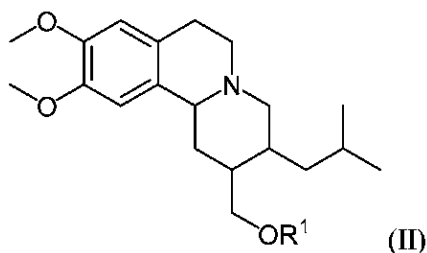
使用。

10

【請求項17】

前記VMAT2インヒビターは、式(II)：

【化23】



20

の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択され、ここで：

R<sup>1</sup>は、以下：

a) 水素；

b) -P(=O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>；

c) -C(=O)アルキルであって、ここでアルキルは、R<sup>10</sup>および/もしくはR<sup>20</sup>で必要に応じて置換される-C(=O)アルキル；

d) -C(=O)ヘテロシクリルであって、ここでヘテロシクリルは、R<sup>10</sup>および/もしくはR<sup>20</sup>で必要に応じて置換される-C(=O)ヘテロシクリル；

30

e) -C(=O)カルボシクリルであって、ここでカルボシクリルは、R<sup>10</sup>および/もしくはR<sup>20</sup>で必要に応じて置換される-C(=O)カルボシクリル；

f) -C(=O)N(R<sup>3</sup>)アルキルであって、ここでアルキルは、R<sup>10</sup>および/もしくはR<sup>20</sup>で必要に応じて置換される-C(=O)N(R<sup>3</sup>)アルキル；

g) -C(=O)N(R<sup>3</sup>)カルボシクリルであって、ここでカルボシクリルは、R<sup>10</sup>および/もしくはR<sup>20</sup>で必要に応じて置換される-C(=O)N(R<sup>3</sup>)カルボシクリル；

h) -C(=O)Oアルキルであって、ここでアルキルは、R<sup>10</sup>および/もしくはR<sup>20</sup>で必要に応じて置換される-C(=O)Oアルキル；または

i) アルキルであって、ここでアルキルは、R<sup>10</sup>および/もしくはR<sup>20</sup>で必要に応じて置換されるアルキル；

40

であり、そしてここで

各R<sup>3</sup>は、独立して、水素またはアルキルであり；

各R<sup>10</sup>は、独立して、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、トリメチルシラニル、-OR<sup>30</sup>、-SR<sup>30</sup>、-OC(=O)-R<sup>30</sup>、-N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>30</sup>、-C(=O)OR<sup>30</sup>、-C(=O)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>30</sup>)C(=O)OR<sup>31</sup>、-N(R<sup>30</sup>)C(=O)R<sup>31</sup>、-N(R<sup>30</sup>)C(=NR<sup>31</sup>)N(R<sup>32</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>30</sup>)S(=O)<sub>t</sub>R<sup>31</sup>(ここでtは1～2である)、-S(=O)<sub>t</sub>OR<sup>30</sup>(ここでtは1～2である)、-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>30</sup>(ここでpは0～2である)、-S(=O)<sub>t</sub>N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>(ここでtは1～2である)、もしくは-OP(=O

50

) (OR<sup>30</sup>)<sub>2</sub>であるか、または1個の原子が2個のR<sup>10</sup>基を有する場合、このような2個のR<sup>10</sup>基は、一緒になって、オキソを形成し得；

各R<sup>20</sup>は、独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキルであるか、または1個の原子が2個のR<sup>20</sup>基を有する場合、このような2個のR<sup>20</sup>基は、一緒になって、シクロアルキルを形成し得、ここで前記アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル基の各々は、R<sup>10</sup>および/もしくはR<sup>22</sup>で必要に応じて置換され；

各R<sup>22</sup>は、独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキルであり、ここで前記アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル基の各々は、R<sup>10</sup>で必要に応じて置換され；そして

各R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup>、およびR<sup>32</sup>は、独立して、水素またはアルキルである、請求項1～13のいずれか1項に記載の組成物。

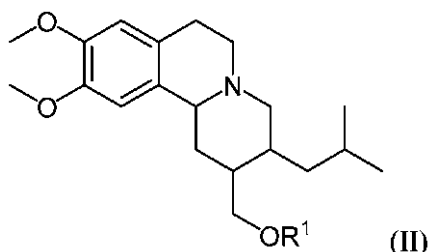
10

【請求項18】

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における式(II)：

【化24】

20



の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択されるVMAT2インヒビターの使用であって、ここで：

R<sup>1</sup>は、以下：

- 水素；
  - P(=O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>；
  - C(=O)アルキルであって、ここでアルキルは、R<sup>10</sup>および/もしくはR<sup>20</sup>で必要に応じて置換される-C(=O)アルキル；
  - C(=O)ヘテロシクリルであって、ここでヘテロシクリルは、R<sup>10</sup>および/もしくはR<sup>20</sup>で必要に応じて置換される-C(=O)ヘテロシクリル；
  - C(=O)カルボシクリルであって、ここでカルボシクリルは、R<sup>10</sup>および/もしくはR<sup>20</sup>で必要に応じて置換される-C(=O)カルボシクリル；
  - C(=O)N(R<sup>3</sup>)アルキルであって、ここでアルキルは、R<sup>10</sup>および/もしくはR<sup>20</sup>で必要に応じて置換される-C(=O)N(R<sup>3</sup>)アルキル；
  - C(=O)N(R<sup>3</sup>)カルボシクリルであって、ここでカルボシクリルは、R<sup>10</sup>および/もしくはR<sup>20</sup>で必要に応じて置換される-C(=O)N(R<sup>3</sup>)カルボシクリル；
  - C(=O)Oアルキルであって、ここでアルキルは、R<sup>10</sup>および/もしくはR<sup>20</sup>で必要に応じて置換される-C(=O)Oアルキル；または
  - アルキルであって、ここでアルキルは、R<sup>10</sup>および/もしくはR<sup>20</sup>で必要に応じて置換されるアルキル；
- であり、そしてここで
- 各R<sup>3</sup>は、独立して、水素またはアルキルであり；

30

40

50

各 R<sup>10</sup> は、独立して、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、トリメチルシラニル、  
 -OR<sup>30</sup>、-SR<sup>30</sup>、-OC(=O)-R<sup>30</sup>、-N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>30</sup>  
 0、-C(=O)OR<sup>30</sup>、-C(=O)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>30</sup>)C(=O)O  
 R<sup>31</sup>、-N(R<sup>30</sup>)C(=O)R<sup>31</sup>、-N(R<sup>30</sup>)C(=NR<sup>31</sup>)N(R<sup>32</sup>)  
 )<sub>2</sub>、-N(R<sup>30</sup>)S(=O)<sub>t</sub>R<sup>31</sup> (ここで t は 1~2 である)、-S(=O)<sub>t</sub>  
 OR<sup>30</sup> (ここで t は 1~2 である)、-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>30</sup> (ここで p は 0~2 である  
 )、-S(=O)<sub>t</sub>N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub> (ここで t は 1~2 である)、もしくは -OP(=O)  
 )(OR<sup>30</sup>)<sub>2</sub> であるか、または 1 個の原子が 2 個の R<sup>10</sup> 基を有する場合、このよう  
 な 2 個の R<sup>10</sup> 基は、一緒になって、オキソを形成し得；

各 R<sup>20</sup> は、独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル  
 、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール  
 、もしくはヘテロアリールアルキルであるか、または 1 個の原子が 2 個の R<sup>20</sup> 基を有す  
 る場合、このような 2 個の R<sup>20</sup> 基は、一緒になって、シクロアルキルを形成し得、ここ  
 で前記アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキル  
 アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロア  
 リールアルキル基の各々は、R<sup>10</sup> および / もしくは R<sup>22</sup> で必要に応じて置換され；

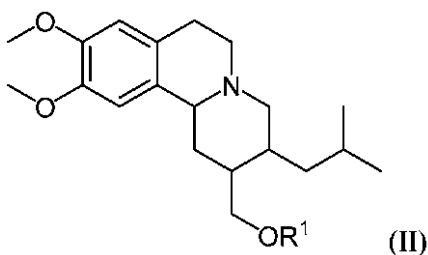
各 R<sup>22</sup> は、独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル  
 、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール  
 、もしくはヘテロアリールアルキルであり、ここで前記アルキル、アルケニル、アリール  
 、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシク  
 リルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル基の各々は、R<sup>10</sup> で必  
 要に応じて置換され；そして

各 R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup>、および R<sup>32</sup> は、独立して、水素またはアルキルであり、  
 前記処置は、治療上有効な量の VMA T2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包  
 含し、  
 ここで前記被験体は、前記被験体が、COMT ハプロ不全を有することに起因して、前記  
 精神障害を発生させる素因がある、  
 使用。

【請求項 19】

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における式 (II)：

【化 25】



の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される VMA  
 T2 インヒビターの使用であって、ここで：

R<sup>1</sup> は、以下：

- a) 水素；
- b) -P(=O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>；
- c) -C(=O)アルキルであって、ここでアルキルは、R<sup>10</sup> および / もしくは R<sup>20</sup>  
 で必要に応じて置換される -C(=O)アルキル；
- d) -C(=O)ヘテロシクリルであって、ここでヘテロシクリルは、R<sup>10</sup> および / も  
 しくは R<sup>20</sup> で必要に応じて置換される -C(=O)ヘテロシクリル；
- e) -C(=O)カルボシクリルであって、ここでカルボシクリルは、R<sup>10</sup> および / も  
 しくは R<sup>20</sup> で必要に応じて置換される -C(=O)カルボシクリル；

f) -C(=O)N(R<sup>3</sup>)アルキルであって、ここでアルキルは、R<sup>10</sup>および/もしくはR<sup>20</sup>で必要に応じて置換される-C(=O)N(R<sup>3</sup>)アルキル；

g) -C(=O)N(R<sup>3</sup>)カルボシクリルであって、ここでカルボシクリルは、R<sup>10</sup>および/もしくはR<sup>20</sup>で必要に応じて置換される-C(=O)N(R<sup>3</sup>)カルボシクリル；

h) -C(=O)Oアルキルであって、ここでアルキルは、R<sup>10</sup>および/もしくはR<sup>20</sup>で必要に応じて置換される-C(=O)Oアルキル；または

i) アルキルであって、ここでアルキルは、R<sup>10</sup>および/もしくはR<sup>20</sup>で必要に応じて置換されるアルキル；

であり、そしてここで

各R<sup>3</sup>は、独立して、水素またはアルキルであり；

各R<sup>10</sup>は、独立して、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、トリメチルシラニル、-OR<sup>30</sup>、-SR<sup>30</sup>、-OC(=O)-R<sup>30</sup>、-N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>30</sup>、-C(=O)OR<sup>30</sup>、-C(=O)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>30</sup>)C(=O)OR<sup>31</sup>、-N(R<sup>30</sup>)C(=O)R<sup>31</sup>、-N(R<sup>30</sup>)C(=NR<sup>31</sup>)N(R<sup>32</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>30</sup>)S(=O)<sub>t</sub>R<sup>31</sup>（ここでtは1~2である）、-S(=O)<sub>t</sub>OR<sup>30</sup>（ここでtは1~2である）、-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>30</sup>（ここでpは0~2である）、-S(=O)<sub>t</sub>N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>（ここでtは1~2である）、もしくは-OP(=O)(OR<sup>30</sup>)<sub>2</sub>であるか、または1個の原子が2個のR<sup>10</sup>基を有する場合、このような2個のR<sup>10</sup>基は、一緒になって、オキソを形成し得；

各R<sup>20</sup>は、独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキルであるか、または1個の原子が2個のR<sup>20</sup>基を有する場合、このような2個のR<sup>20</sup>基は、一緒になって、シクロアルキルを形成し得、ここで前記アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル基の各々は、R<sup>10</sup>および/もしくはR<sup>22</sup>で必要に応じて置換され；

各R<sup>22</sup>は、独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキルであり、ここで前記アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル基の各々は、R<sup>10</sup>で必要に応じて置換され；そして

各R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup>、およびR<sup>32</sup>は、独立して、水素またはアルキルであり、

前記処置は、治療上有効な量のVMAT2インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、

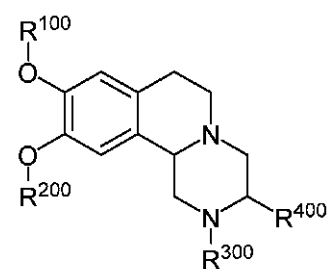
ここで前記被験体は、前記被験体が、22q11.2欠失症候群を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、

使用。

【請求項20】

前記VMAT2インヒビターは、式(III)：

【化28】



(III)

10

20

30

40

50

の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択され、ここで：

R 1 0 0 および R 2 0 0 は、独立して、低級アルキル、低級シクロアルキル、または低級シクロアルキルアルキルであり、ここで各低級アルキル、低級シクロアルキル、および低級シクロアルキルアルキルは、独立して、置換されていないか、または 1 個もしくはこれより多くのハロ、シアノ、もしくは低級アルコキシで置換され；

R 3 0 0 は、低級アルキルであり；そして

R 4 0 0 は、低級アルキルまたは低級シクロアルキルアルキルである、

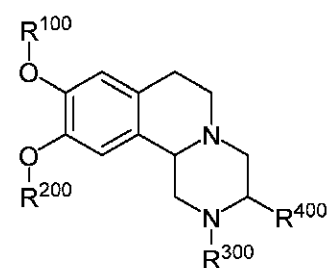
請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 1】

10

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における式 ( I I I ) ；

【化 2 9】



(III)

20

の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターに使用であって、ここで：

R 1 0 0 および R 2 0 0 は、独立して、低級アルキル、低級シクロアルキル、または低級シクロアルキルアルキルであり、ここで各低級アルキル、低級シクロアルキル、および低級シクロアルキルアルキルは、独立して、置換されていないか、または 1 個もしくはこれより多くのハロ、シアノ、もしくは低級アルコキシで置換され；

R 3 0 0 は、低級アルキルであり；そして

R 4 0 0 は、低級アルキルまたは低級シクロアルキルアルキルであり、

前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、

30

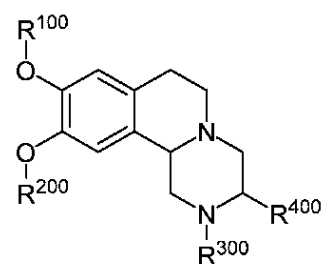
ここで前記被験体は、前記被験体が、COMTハプロ不全を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、

使用。

【請求項 2 2】

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における、式 ( I I I ) ；

【化 3 0】



(III)

40

の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターの使用であって、ここで：

R 1 0 0 および R 2 0 0 は、独立して、低級アルキル、低級シクロアルキル、または低級シクロアルキルアルキルであり、ここで各低級アルキル、低級シクロアルキル、および低級シクロアルキルアルキルは、独立して、置換されていないか、または 1 個もしくはこれより多くのハロ、シアノ、もしくは低級アルコキシで置換され；

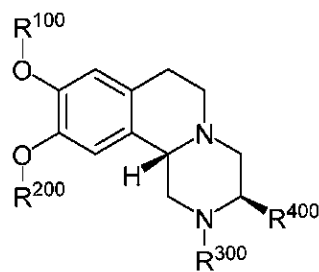
50

R 3 0 0 は、低級アルキルであり；そして  
 R 4 0 0 は、低級アルキルまたは低級シクロアルキルアルキルであり、  
 前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、  
 ここで前記被験体は、前記被験体が、2 2 q 1 1 . 2 欠失症候群を有することに起因して、  
 前記精神障害を発生させる素因がある、  
 使用。

【請求項 2 3】

前記 V M A T 2 インヒビターは、式 ( I V ) :

【化 3 3】



の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される、請求項 2 0 に記載の組成物、または請求項 2 1 もしくは 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 4】

前記 V M A T 2 インヒビターは、表 1 の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 5】

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における表 1 の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターの使用であって、前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、C O M T ハプロ不全を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、使用。

【請求項 2 6】

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における表 1 の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターの使用であって、前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、2 2 q 1 1 . 2 欠失症候群を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、使用。

【請求項 2 7】

前記 V M A T 2 インヒビターは、表 2 の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 8】

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における表 2 の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターの使用であって、前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、C O M T ハプロ不全を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、使用。

【請求項 2 9】

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における表 2 の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターの使用であって、前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、2 2 q 1 1 . 2 欠失症候群を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、使用。

10

20

30

40

50

【請求項 3 0】

前記 V M A T 2 インヒビターは、表 3 の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 1】

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における表 3 の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターの使用であって、前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、C O M T ハプロ不全を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、使用。

10

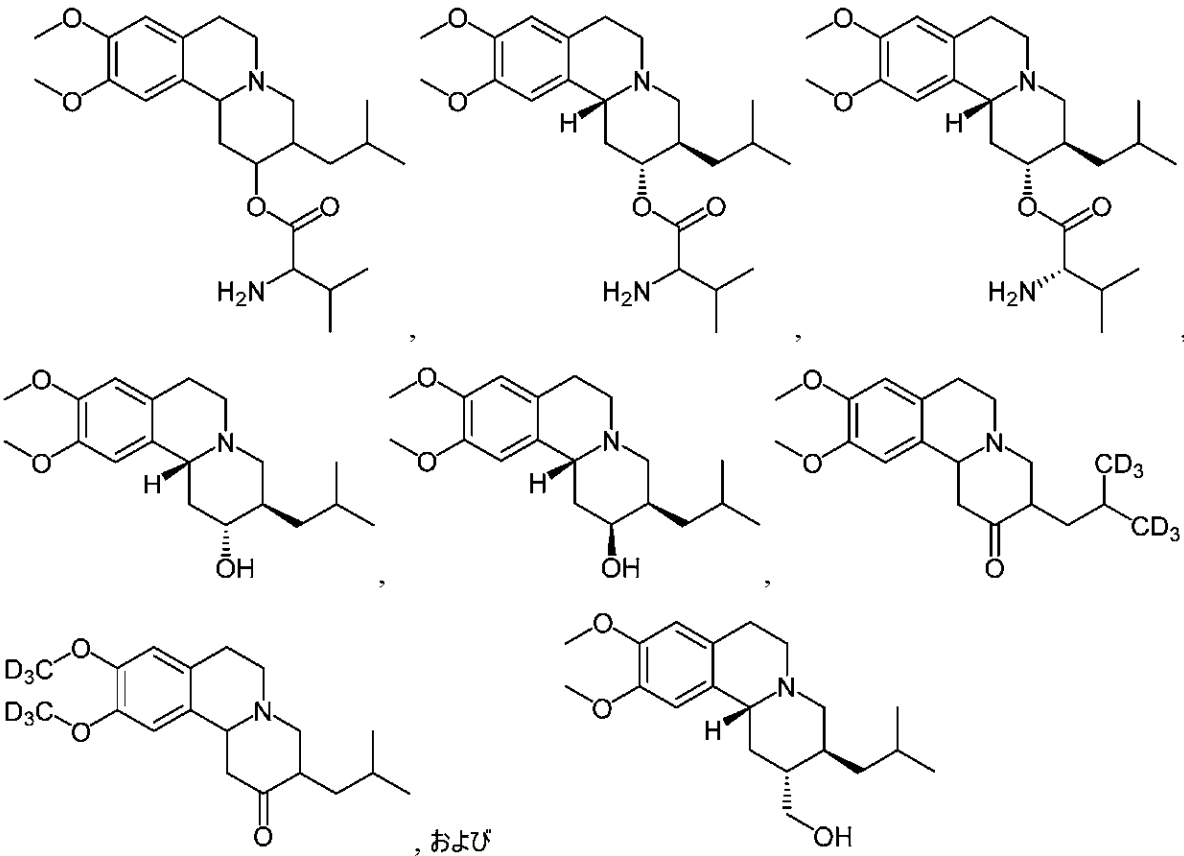
【請求項 3 2】

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における表 3 の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターの使用であって、前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、2 2 q 1 1 . 2 欠失症候群を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、使用。

【請求項 3 3】

前記 V M A T 2 インヒビターは、以下：

【化 3 4】



20

30

40

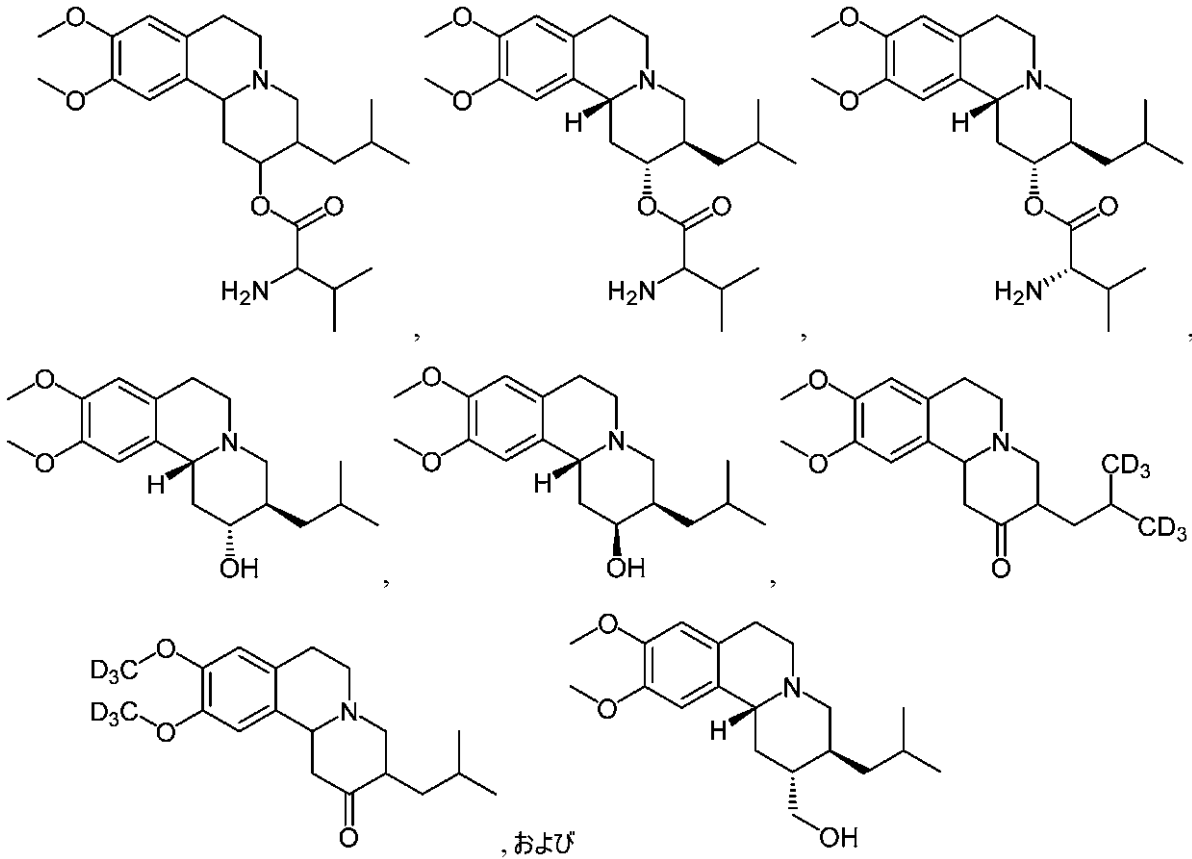
の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 4】

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における以下：

50

## 【化 3 5】



10

20

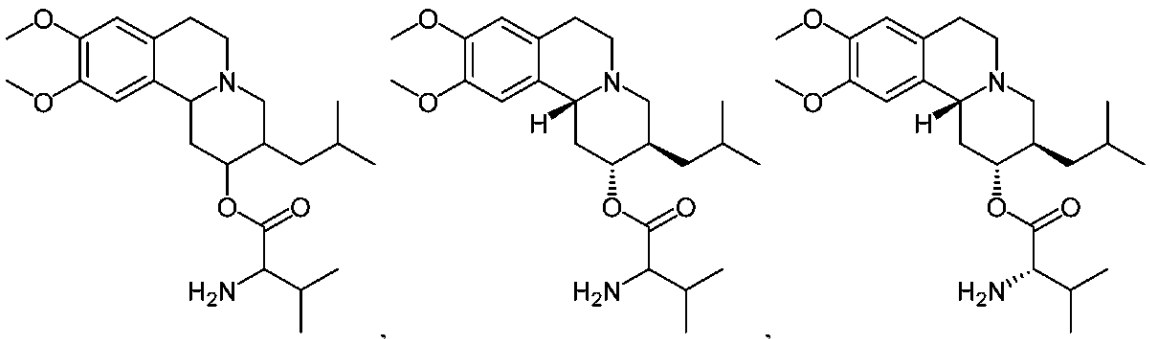
の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される、VMA T 2 インヒビターの使用であって、前記処置は、治療上有効な量のVMA T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、COM T 八プロ不全を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、使用。

## 【請求項 3 5】

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における以下：

30

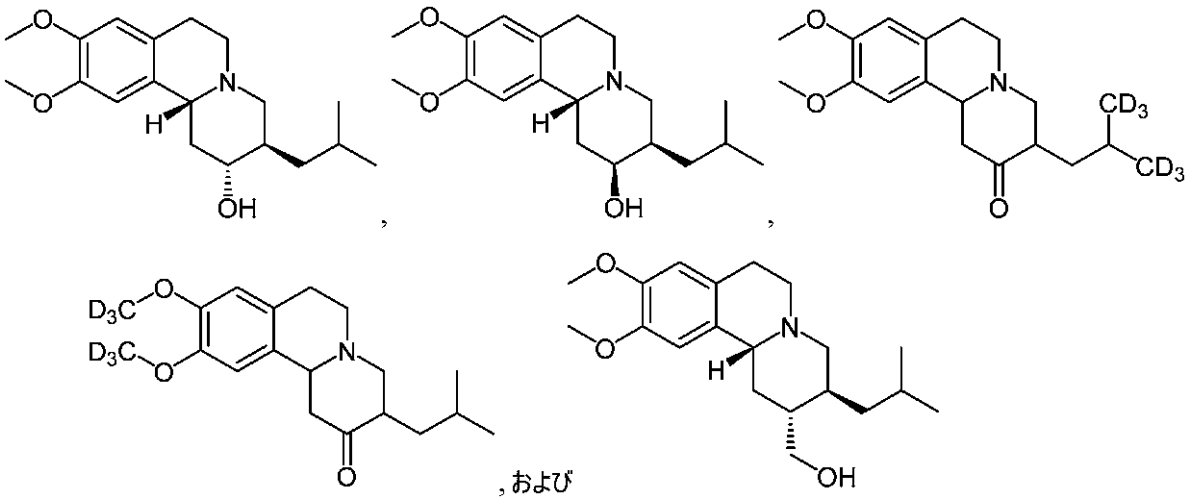
## 【化 3 6 - 1】



40

50

## 【化 3 6 - 2】



10

の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される VMAT2 インヒビターの使用であって、前記処置は、治療上有効な量の VMAT2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、22q11.2 欠失症候群を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、使用。

20

## 【請求項 3 6】

前記 VMAT2 インヒビターの薬学的に受容可能な塩は、ジトシル酸塩である、請求項 1 ~ 14、17、20、23、24、27、30、および 33のいずれか 1 項に記載の組成物、または請求項 15、16、18、19、21、22、23、25、26、28、29、31、32、34、および 35のいずれか 1 項に記載の使用。

## 【請求項 3 7】

前記 VMAT2 インヒビターは、約 5 mg ~ 約 160 mg の 1 日用量で投与される、請求項 1 ~ 14、17、20、23、24、27、30、33、および 36のいずれか 1 項に記載の組成物、または請求項 15、16、18、19、21、22、23、25、26、28、29、31、32、34、35、および 36のいずれか 1 項に記載の使用。

30

## 【請求項 3 8】

前記 VMAT2 インヒビターは、約 5 mg の 1 日用量で投与される、請求項 37 に記載の組成物、または請求項 37 に記載の使用。

## 【請求項 3 9】

前記 VMAT2 インヒビターは、約 20 mg の 1 日用量で投与される、請求項 37 に記載の組成物、または請求項 37 に記載の使用。

## 【請求項 4 0】

前記 VMAT2 インヒビターは、約 40 mg の 1 日用量で投与される、請求項 37 に記載の組成物、または請求項 37 に記載の使用。

## 【請求項 4 1】

前記 VMAT2 インヒビターは、約 60 mg の 1 日用量で投与される、請求項 37 に記載の組成物、または請求項 37 に記載の使用。

40

## 【請求項 4 2】

前記 VMAT2 インヒビターは、約 80 mg の 1 日用量で投与される、請求項 37 に記載の組成物、または請求項 37 に記載の使用。

## 【請求項 4 3】

前記 VMAT2 インヒビターは、約 100 mg の 1 日用量で投与される、請求項 37 に記載の組成物、または請求項 37 に記載の使用。

## 【請求項 4 4】

前記 VMAT2 インヒビターは、約 120 mg の 1 日用量で投与される、請求項 37 に記

50

載の組成物、または請求項 37 に記載の使用。

【請求項 45】

前記 V M A T 2 インヒビターは、約 140 mg の 1 日用量で投与される、請求項 37 に記載の組成物、または請求項 37 に記載の使用。

【請求項 46】

前記 V M A T 2 インヒビターは、約 160 mg の 1 日用量で投与される、請求項 37 に記載の組成物、または請求項 37 に記載の使用。

【請求項 47】

前記 V M A T 2 インヒビターは、経口投与のために製剤化される、請求項 1 ~ 14、17、20、23、24、27、30、33、および 36 ~ 46 のいずれか 1 項に記載のうちのいずれか 1 項に記載の組成物、または請求項 15、16、18、19、21、22、23、25、26、28、29、31、32、34、35、および 36 ~ 46 のいずれか 1 項に記載の使用。

10

【請求項 48】

前記 V M A T 2 インヒビターは、液剤、錠剤、またはカプセル剤として投与される、請求項 47 に記載の組成物または使用。

【請求項 49】

前記 V M A T 2 インヒビターは、V M A T 2 に対して約 1000 nM 未満の結合親和性 (  $K_i$  ) を有する、請求項 1 ~ 14、17、20、23、24、27、30、33、および 36 のいずれか 1 項に記載の組成物、または請求項 15、16、18、19、21、22、23、25、26、28、29、31、32、34、35、および 36 のいずれか 1 項に記載の使用。

20

【請求項 50】

前記 V M A T 2 インヒビターは、V M A T 2 に対して約 100 nM 未満の結合親和性 (  $K_i$  ) を有する、請求項 1 ~ 14、17、20、23、24、27、30、33、および 36 のいずれか 1 項に記載の組成物、または請求項 15、16、18、19、21、22、23、25、26、28、29、31、32、34、35、および 36 のいずれか 1 項に記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

30

【補正対象項目名】0277

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0277】

これらおよび他の変更は、上で詳述された説明に鑑みて実施形態に対して行われ得る。概して、以下の特許請求の範囲において、使用される用語は、特許請求の範囲を、本明細書および特許請求の範囲で開示される具体的実施形態に限定すると解釈されるべきではなく、全ての可能な実施形態を、このような特許請求の範囲に権利が付与される均等物の全範囲とともに包含すると解釈されるべきである。よって、特許請求の範囲は、本開示によって限定されない。

40

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

V M A T 2 インヒビターでの処置のために被験体を選択するための方法であって、前記方法は、

前記被験体が、COMT ハプロ不全を有するか否かを決定する工程；および

前記被験体が COMT ハプロ不全を有することが決定された場合に、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程、を包含する、方法。

(項目 2)

前記被験体は、非欠失アレル上に COMT 108 m e t 改変体を有する、項目 1 に記載の

50

方法。

(項目3)

VMA T 2 インヒビターでの処置のための被験体を選択するための方法であって、前記方法は、

前記被験体が 2 2 q 1 1 . 2 欠失症候群を有するか否かを決定する工程；および

前記被験体が 2 2 q 1 1 . 2 欠失症候群を有することが決定された場合に、治療上有効な量の VMA T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程、

を包含する、方法。

(項目4)

精神障害の処置を必要とする被験体において精神障害を処置する方法であって、前記方法は、

治療上有効な量の VMA T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程、

を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、COM T ハプロ不全を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、方法。

(項目5)

前記被験体は、非欠失アレル上に COM T 1 0 8 m e t 変異体を有する、項目4に記載の方法。

(項目6)

精神障害の処置を必要とする被験体において精神障害を処置する方法であって、前記方法は、

治療上有効な量の VMA T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程、

を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、2 2 q 1 1 . 2 欠失症候群を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、方法。

(項目7)

精神障害の処置を必要とする被験体において精神障害を処置する方法であって、前記方法は、

前記被験体が COM T ハプロ不全を有するか否かを決定する工程；および

前記被験体が COM T ハプロ不全を有することを決定された場合に、治療上有効な量の VMA T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程、

を包含する、方法。

(項目8)

前記被験体は、非欠失アレル上に COM T 1 0 8 m e t 変異体を有する、項目7に記載の方法。

(項目9)

精神障害の処置を必要とする被験体において精神障害を処置する方法であって、前記方法は、

前記被験体が 2 2 q 1 1 . 2 欠失症候群を有するか否かを決定する工程；および

前記被験体が 2 2 q 1 1 . 2 欠失症候群を有することが決定された場合に、治療上有効な量の VMA T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程、

を包含する、方法。

(項目10)

前記精神障害は、統合失調症スペクトラム障害、注意欠陥多動障害、分離不安障害、強迫性障害、自閉症スペクトラム障害、気分障害、神経性食欲不振、ナルコレプシー、ヘロイン嗜癖、または早期発症性アルコール依存症である、項目4～9のいずれか1項に記載の方法。

(項目11)

前記精神障害は、統合失調症スペクトラム障害である、項目10に記載の方法。

(項目12)

前記精神障害は、気分障害である、項目10に記載の方法。

(項目13)

10

20

30

40

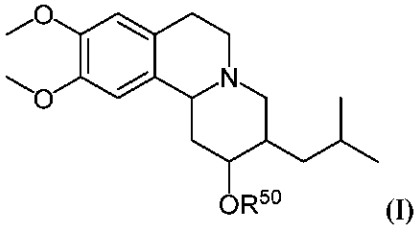
50

前記精神障害は、自閉症スペクトラム障害である、項目10に記載の方法。

(項目14)

前記VMA T2インヒビターは、式(I)：

【化18】



10

の化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択され、ここで：

R<sub>50</sub>は、 $-C(=O)-O-(CR_aR_b)_m$ または $-C(=O)-(CR_aR_b)_n-NH_2$ であり、

R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は、各存在において、独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、 $-NH-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-Me$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SCH_3$ 、フェニル、 $-OH$ 、4-ヒドロキシフェニル、イミダゾリル、またはインドリルであり；

mは、1~6であり；そして

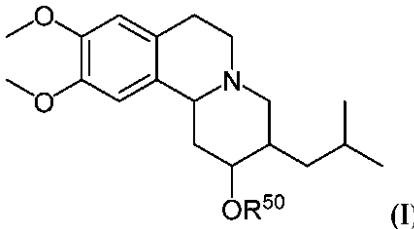
nは、1~6である、

項目1~13のいずれか1項に記載の方法。

(項目15)

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における式(I)：

【化19】



30

の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択されるVMA T2インヒビターの使用であって、ここで

R<sub>50</sub>は、 $-C(=O)-O-(CR_aR_b)_m$ または $-C(=O)-(CR_aR_b)_n-NH_2$ であり、

R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は、各存在において、独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、 $-NH-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-Me$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SCH_3$ 、フェニル、 $-OH$ 、4-ヒドロキシフェニル、イミダゾリル、またはインドリルであり；

mは、1~6であり；そして

nは、1~6であり、

前記処置は、治療上有効な量のVMA T2インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、

ここで前記被験体は、前記被験体が、COMTハプロ不全を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、

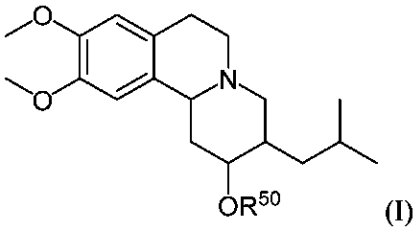
使用。

(項目16)

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における式(I)：

50

## 【化20】



の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターの使用であって、ここで：

$R_{50}$  は、 $-C(=O)-O-(C R_a R_b)_m$  または  $-C(=O)-(C R_a R_b)_n-NH_2$  であり、

$R_a$  および  $R_b$  は、各存在において、独立して、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-NH-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-Me$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SCH_3$ 、フェニル、 $-OH$ 、4-ヒドロキシ-フェニル、イミダゾリル、またはインドリルであり；

$m$  は、1～6であり；そして

$n$  は、1～6であり、

前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、

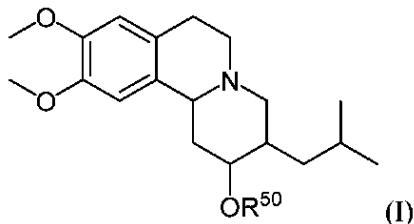
ここで前記被験体は、前記被験体が、22q11.2欠失症候群を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、

使用。

(項目17)

被験体において精神障害を処置するための方法における使用のための式(I)：

## 【化21】



の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターであって、ここで：

$R_{50}$  は、 $-C(=O)-O-(C R_a R_b)_m$  または  $-C(=O)-(C R_a R_b)_n-NH_2$  であり、

$R_a$  および  $R_b$  は、各存在において、独立して、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-NH-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-Me$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SCH_3$ 、フェニル、 $-OH$ 、4-ヒドロキシ-フェニル、イミダゾリル、またはインドリルであり；

$m$  は、1～6であり；そして

$n$  は、1～6であり、

前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、COMTハプロ不全を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、

V M A T 2 インヒビター。

(項目18)

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における式(I)：

10

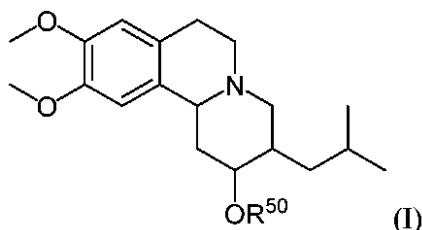
20

30

40

50

## 【化 2 2】



の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターであって、ここで：

$R_{50}$  は、 $-C(=O)-O-(C R_a R_b)_m$  または  $-C(=O)-(C R_a R_b)_n-NH_2$  であり、

$R_a$  および  $R_b$  は、各存在において、独立して、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-NH-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-Me$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SCH_3$ 、フェニル、 $-OH$ 、4-ヒドロキシ-フェニル、イミダゾリル、またはインドリルであり；

$m$  は、1~6 であり；そして

$n$  は、1~6 であり、

前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、

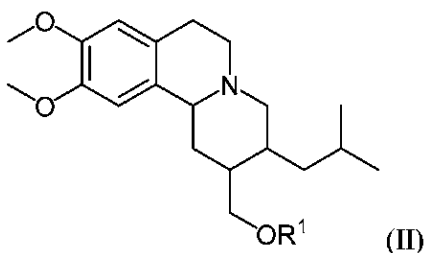
ここで前記被験体は、前記被験体が、22q11.2 欠失症候群を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、

V M A T 2 インヒビター。

(項目 19)

前記 V M A T 2 インヒビターは、式 (II)：

## 【化 2 3】



の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択され、ここで：

$R_1$  は、以下：

a) 水素；

b)  $-P(=O)(OR_3)_2$ ；

c)  $-C(=O)$  アルキルであって、ここでアルキルは、 $R_{10}$  および / もしくは  $R_{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)$  アルキル；

d)  $-C(=O)$  ヘテロシクリルであって、ここでヘテロシクリルは、 $R_{10}$  および / もしくは  $R_{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)$  ヘテロシクリル；

e)  $-C(=O)$  カルボシクリルであって、ここでカルボシクリルは、 $R_{10}$  および / もしくは  $R_{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)$  カルボシクリル；

f)  $-C(=O)N(R_3)$  アルキルであって、ここでアルキルは、 $R_{10}$  および / もしくは  $R_{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)N(R_3)$  アルキル；

g)  $-C(=O)N(R_3)$  カルボシクリルであって、ここでカルボシクリルは、 $R_{10}$  および / もしくは  $R_{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)N(R_3)$  カルボシクリル；

10

20

30

40

50

h) - C(=O)Oアルキルであって、ここでアルキルは、R<sup>1 0</sup>および/もしくはR<sup>2 0</sup>で必要に応じて置換される - C(=O)Oアルキル；または

i) アルキルであって、ここでアルキルは、R<sup>1 0</sup>および/もしくはR<sup>2 0</sup>で必要に応じて置換されるアルキル；

であり、そしてここで

各R<sup>3</sup>は、独立して、水素またはアルキルであり；

各R<sup>1 0</sup>は、独立して、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、トリメチルシラニル、  
- OR<sup>3 0</sup>、- SR<sup>3 0</sup>、- OC(=O)-R<sup>3 0</sup>、- N(R<sup>3 0</sup>)<sub>2</sub>、- C(=O)R<sup>3 0</sup>、  
- C(=O)OR<sup>3 0</sup>、- C(=O)N(R<sup>3 0</sup>)<sub>2</sub>、- N(R<sup>3 0</sup>)C(=O)OR<sup>3 1</sup>、  
- N(R<sup>3 0</sup>)C(=O)R<sup>3 1</sup>、- N(R<sup>3 0</sup>)C(=NR<sup>3 1</sup>)N(R<sup>3 2</sup>)<sub>2</sub>、  
- N(R<sup>3 0</sup>)S(=O)<sub>t</sub>R<sup>3 1</sup> (ここでtは1~2である)、- S(=O)<sub>t</sub>OR<sup>3 0</sup> (ここでtは1~2である)、  
- S(=O)<sub>p</sub>R<sup>3 0</sup> (ここでpは0~2である)、  
- S(=O)<sub>t</sub>N(R<sup>3 0</sup>)<sub>2</sub> (ここでtは1~2である)、もしくは- OP(=O)(OR<sup>3 0</sup>)<sub>2</sub>であるか、または1個の原子が2個のR<sup>1 0</sup>基を有する場合、このよ  
うな2個のR<sup>1 0</sup>基は、一緒になって、オキソを形成し得；

各R<sup>2 0</sup>は、独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、  
シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、  
もしくはヘテロアリールアルキルであるか、または1個の原子が2個のR<sup>2 0</sup>基を有  
する場合、このような2個のR<sup>2 0</sup>基は、一緒になって、シクロアルキルを形成し得、こ  
こで前記アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキ  
ルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロ  
アリールアルキル基の各々は、R<sup>1 0</sup>および/もしくはR<sup>2 2</sup>で必要に応じて置換され；

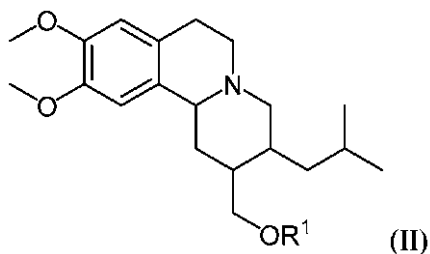
各R<sup>2 2</sup>は、独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、  
シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、  
もしくはヘテロアリールアルキルであり、ここで前記アルキル、アルケニル、アリール、  
アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシ  
クリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル基の各々は、R<sup>1 0</sup>で  
必要に応じて置換され；そして

各R<sup>3 0</sup>、R<sup>3 1</sup>、およびR<sup>3 2</sup>は、独立して、水素またはアルキルである、  
項目1~13のいずれか1項に記載の方法。

(項目20)

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における式(II)：

【化24】



の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択されるVMAT2インヒビターの使用であって、ここで：

R<sup>1</sup>は、以下：

a) 水素；

b) - P(=O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>；

c) - C(=O)アルキルであって、ここでアルキルは、R<sup>1 0</sup>および/もしくはR<sup>2 0</sup>で必要に応じて置換される - C(=O)アルキル；

d) - C(=O)ヘテロシクリルであって、ここでヘテロシクリルは、R<sup>1 0</sup>および/もしくはR<sup>2 0</sup>で必要に応じて置換される - C(=O)ヘテロシクリル；

e) - C (= O) カルボシクリルであって、ここでカルボシクリルは、 $R_1O$  および / もしくは  $R_2O$  で必要に応じて置換される - C (= O) カルボシクリル；

f) - C (= O) N ( $R_3$ ) アルキルであって、ここでアルキルは、 $R_1O$  および / もしくは  $R_2O$  で必要に応じて置換される - C (= O) N ( $R_3$ ) アルキル；

g) - C (= O) N ( $R_3$ ) カルボシクリルであって、ここでカルボシクリルは、 $R_1O$  および / もしくは  $R_2O$  で必要に応じて置換される - C (= O) N ( $R_3$ ) カルボシクリル；

h) - C (= O) O アルキルであって、ここでアルキルは、 $R_1O$  および / もしくは  $R_2O$  で必要に応じて置換される - C (= O) O アルキル；または

i) アルキルであって、ここでアルキルは、 $R_1O$  および / もしくは  $R_2O$  で必要に応じて置換されるアルキル；

であり、そしてここで

各  $R_3$  は、独立して、水素またはアルキルであり；

各  $R_1O$  は、独立して、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、トリメチルシラニル、  
-  $OR_3O$ 、-  $SR_3O$ 、-  $OC(=O)-R_3O$ 、-  $N(R_3O)_2$ 、-  $C(=O)R_3O$ 、  
-  $C(=O)OR_3O$ 、-  $C(=O)N(R_3O)_2$ 、-  $N(R_3O)C(=O)OR_3O$ 、  
-  $N(R_3O)C(=O)R_3O$ 、-  $N(R_3O)C(=O)N(R_3O)N(R_3O)$ 、  
-  $N(R_3O)S(=O)_tR_3O$  (ここで  $t$  は 1 ~ 2 である)、-  $S(=O)_tOR_3O$  (ここで  $t$  は 1 ~ 2 である)、  
-  $S(=O)_pR_3O$  (ここで  $p$  は 0 ~ 2 である)、  
-  $S(=O)_tN(R_3O)_2$  (ここで  $t$  は 1 ~ 2 である)、もしくは -  $OP(=O)(OR_3O)_2$  であるか、または 1 個の原子が 2 個の  $R_1O$  基を有する場合、このような 2 個の  $R_1O$  基は、一緒になって、オキソを形成し得；

各  $R_2O$  は、独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキルであるか、または 1 個の原子が 2 個の  $R_2O$  基を有する場合、このような 2 個の  $R_2O$  基は、一緒になって、シクロアルキルを形成し得、ここで前記アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル基の各々は、 $R_1O$  および / もしくは  $R_2O$  で必要に応じて置換され；

各  $R_2O$  は、独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキルであり、ここで前記アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル基の各々は、 $R_1O$  で必要に応じて置換され；そして

各  $R_3O$ 、 $R_3O$ 、および  $R_3O$  は、独立して、水素またはアルキルであり、前記処置は、治療上有効な量の VMA T2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、

ここで前記被験体は、前記被験体が、COMT ハプロ不全を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、

使用。

(項目 2.1)

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における式 (II)：

10

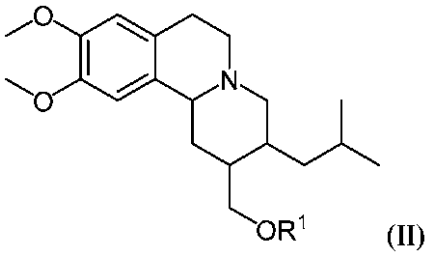
20

30

40

50

【化 2 5】



の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターの使用であって、ここで：

$R^1$  は、以下：

a) 水素；

b)  $-P(=O)(OR^3)_2$ ；

c)  $-C(=O)$  アルキルであって、ここでアルキルは、 $R^{10}$  および / もしくは  $R^{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)$  アルキル；

d)  $-C(=O)$  ヘテロシクリルであって、ここでヘテロシクリルは、 $R^{10}$  および / もしくは  $R^{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)$  ヘテロシクリル；

e)  $-C(=O)$  カルボシクリルであって、ここでカルボシクリルは、 $R^{10}$  および / もしくは  $R^{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)$  カルボシクリル；

f)  $-C(=O)N(R^3)$  アルキルであって、ここでアルキルは、 $R^{10}$  および / もしくは  $R^{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)N(R^3)$  アルキル；

g)  $-C(=O)N(R^3)$  カルボシクリルであって、ここでカルボシクリルは、 $R^{10}$  および / もしくは  $R^{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)N(R^3)$  カルボシクリル；

h)  $-C(=O)O$  アルキルであって、ここでアルキルは、 $R^{10}$  および / もしくは  $R^{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)O$  アルキル；または

i) アルキルであって、ここでアルキルは、 $R^{10}$  および / もしくは  $R^{20}$  で必要に応じて置換されるアルキル；

であり、そしてここで

各  $R^3$  は、独立して、水素またはアルキルであり；

各  $R^{10}$  は、独立して、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、トリメチルシリニル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-OC(=O)-R^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(=O)R^{30}$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$ 、 $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$ 、 $-N(R^{30})C(=NR^{31})N(R^{32})_2$ 、 $-N(R^{30})S(=O)_tR^{31}$  (ここで  $t$  は 1 ~ 2 である)、 $-S(=O)_tOR^{30}$  (ここで  $t$  は 1 ~ 2 である)、 $-S(=O)_pR^{30}$  (ここで  $p$  は 0 ~ 2 である)、 $-S(=O)_tN(R^{30})_2$  (ここで  $t$  は 1 ~ 2 である)、もしくは  $-OP(=O)(OR^{30})_2$  であるか、または 1 個の原子が 2 個の  $R^{10}$  基を有する場合、このような 2 個の  $R^{10}$  基は、一緒になって、オキソを形成し得；

各  $R^{20}$  は、独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキルであるか、または 1 個の原子が 2 個の  $R^{20}$  基を有する場合、このような 2 個の  $R^{20}$  基は、一緒になって、シクロアルキルを形成し得、ここで前記アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル基の各々は、 $R^{10}$  および / もしくは  $R^{22}$  で必要に応じて置換され；

各  $R^{22}$  は、独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキルであり、ここで前記アルキル、アルケニル、アリー

10

20

30

40

50

ル、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル基の各々は、 $R^{10}$ で必要に応じて置換され；そして

各  $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、および  $R^{32}$  は、独立して、水素またはアルキルであり、前記処置は、治療上有効な量の VMA T2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、

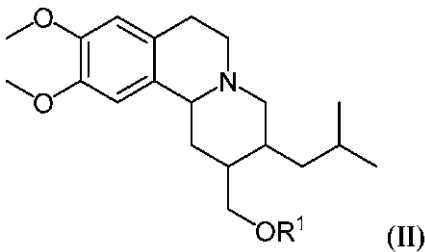
ここで前記被験体は、前記被験体が、22q11.2欠失症候群を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、使用。

(項目 22)

10

被験体において精神障害を処置する方法における使用のための式 (II)：

【化 26】



20

の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される VMA T2 インヒビターであって、ここで：

$R^1$  は、以下：

a) 水素；

b)  $-P(=O)(OR^{30})_2$ ；

c)  $-C(=O)$  アルキルであって、ここでアルキルは、 $R^{10}$  および / もしくは  $R^{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)$  アルキル；

d)  $-C(=O)$  ヘテロシクリルであって、ここでヘテロシクリルは、 $R^{10}$  および / もしくは  $R^{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)$  ヘテロシクリル；

e)  $-C(=O)$  カルボシクリルであって、ここでカルボシクリルは、 $R^{10}$  および / もしくは  $R^{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)$  カルボシクリル；

30

f)  $-C(=O)N(R^{30})$  アルキルであって、ここでアルキルは、 $R^{10}$  および / もしくは  $R^{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)N(R^{30})$  アルキル；

g)  $-C(=O)N(R^{30})$  カルボシクリルであって、ここでカルボシクリルは、 $R^{10}$  および / もしくは  $R^{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)N(R^{30})$  カルボシクリル；

h)  $-C(=O)O$  アルキルであって、ここでアルキルは、 $R^{10}$  および / もしくは  $R^{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)O$  アルキル；または

i) アルキルであって、ここでアルキルは、 $R^{10}$  および / もしくは  $R^{20}$  で必要に応じて置換されるアルキル；

40

であり、そしてここで

各  $R^{30}$  は、独立して、水素またはアルキルであり；

各  $R^{10}$  は、独立して、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、トリメチルシラニル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-OC(=O)-R^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(=O)R^{30}$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$ 、 $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$ 、 $-N(R^{30})C(=NR^{31})N(R^{32})_2$ 、 $-N(R^{30})S(=O)_tR^{31}$  (ここで  $t$  は 1 ~ 2 である)、 $-S(=O)_tOR^{30}$  (ここで  $t$  は 1 ~ 2 である)、 $-S(=O)_pR^{30}$  (ここで  $p$  は 0 ~ 2 である)、 $-S(=O)_tN(R^{30})_2$  (ここで  $t$  は 1 ~ 2 である)、もしくは  $-OP(=O)(OR^{30})_2$  であるか、または 1 個の原子が 2 個の  $R^{10}$  基を有する場合、このよ

50

うな 2 個の  $R_{10}$  基は、一緒になって、オキソを形成し得；

各  $R_{20}$  は、独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキルであるか、または 1 個の原子が 2 個の  $R_{20}$  基を有する場合、このような 2 個の  $R_{20}$  基は、一緒になって、シクロアルキルを形成し得、ここで前記アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル基の各々は、 $R_{10}$  および / もしくは  $R_{22}$  で必要に応じて置換され；

各  $R_{22}$  は、独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキルであり、ここで前記アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル基の各々は、 $R_{10}$  で必要に応じて置換され；そして

各  $R_{30}$ 、 $R_{31}$ 、および  $R_{32}$  は、独立して、水素またはアルキルであり、前記処置は、治療上有効な量の VMAT2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、

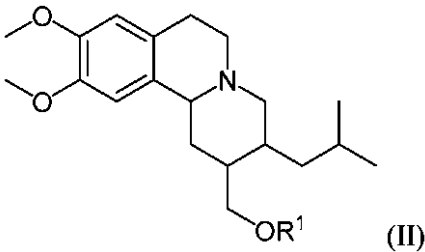
ここで前記被験体は、前記被験体が、COMT ハプロ不全を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、

VMAT2 インヒビター。

(項目 23)

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における式 (II)：

【化 27】



の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される VMAT2 インヒビターであって、ここで

$R_1$  は、以下：

a) 水素；

b)  $-P(=O)(OR_3)_2$ ；

c)  $-C(=O)$  アルキルであって、ここでアルキルは、 $R_{10}$  および / もしくは  $R_{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)$  アルキル；

d)  $-C(=O)$  ヘテロシクリルであって、ここでヘテロシクリルは、 $R_{10}$  および / もしくは  $R_{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)$  ヘテロシクリル；

e)  $-C(=O)$  カルボシクリルであって、ここでカルボシクリルは、 $R_{10}$  および / もしくは  $R_{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)$  カルボシクリル；

f)  $-C(=O)N(R_3)$  アルキルであって、ここでアルキルは、 $R_{10}$  および / もしくは  $R_{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)N(R_3)$  アルキル；

g)  $-C(=O)N(R_3)$  カルボシクリルであって、ここでカルボシクリルは、 $R_{10}$  および / もしくは  $R_{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)N(R_3)$  カルボシクリル；

h)  $-C(=O)O$  アルキルであって、ここでアルキルは、 $R_{10}$  および / もしくは  $R_{20}$  で必要に応じて置換される  $-C(=O)O$  アルキル；または

i) アルキルであって、ここでアルキルは、 $R_{10}$  および / もしくは  $R_{20}$  で必要に

じて置換されるアルキル；

であり、そしてここで、

各  $R^{30}$  は、独立して、水素またはアルキルであり；

各  $R^{10}$  は、独立して、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、トリメチルシラニル、  
 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-OC(=O)-R^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(=O)R^{30}$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$ 、 $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$ 、 $-N(R^{30})C(=NR^{31})N(R^{32})_2$ 、 $-N(R^{30})S(=O)_tR^{31}$  (ここで  $t$  は 1 ~ 2 である)、 $-S(=O)_tOR^{30}$  (ここで  $t$  は 1 ~ 2 である)、 $-S(=O)_pR^{30}$  (ここで  $p$  は 0 ~ 2 である)、 $-S(=O)_tN(R^{30})_2$  (ここで  $t$  は 1 ~ 2 である)、もしくは  $-OP(=O)(OR^{30})_2$  であるが、または 1 個の原子が 2 個の  $R^{10}$  基を有する場合、このような 2 個の  $R^{10}$  基は、一緒になって、オキソを形成し得；

各  $R^{20}$  は、独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキルであるが、または 1 個の原子が 2 個の  $R^{20}$  基を有する場合、このような 2 個の  $R^{20}$  基は、一緒になって、シクロアルキルを形成し得、ここで前記アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル基の各々は、 $R^{10}$  および / もしくは  $R^{22}$  で必要に応じて置換され；

各  $R^{22}$  は、独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキルであり、ここで前記アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル基の各々は、 $R^{10}$  で必要に応じて置換され；そして

各  $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、および  $R^{32}$  は、独立して、水素またはアルキルであり、

前記処置は、治療上有効な量の VMAT2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、

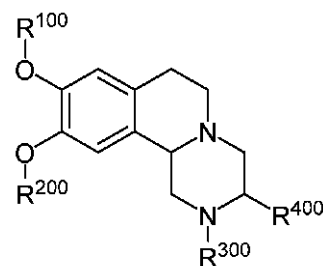
ここで前記被験体は、前記被験体が、22q11.2 欠失症候群を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、

VMAT2 インヒビター。

(項目 24)

前記 VMAT2 インヒビターは、式 (III)：

【化 28】



(III)

の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択され、ここで：

$R^{100}$  および  $R^{200}$  は、独立して、低級アルキル、低級シクロアルキル、または低級シクロアルキルアルキルであり、ここで各低級アルキル、低級シクロアルキル、および低級シクロアルキルアルキルは、独立して、置換されていないか、または 1 個もしくはこれより多くのハロ、シアノ、もしくは低級アルコキシで置換され；

$R^{300}$  は、低級アルキルであり；そして

$R^{400}$  は、低級アルキルまたは低級シクロアルキルアルキルである、

10

20

30

40

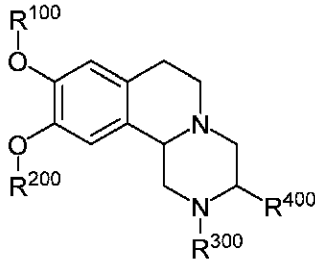
50

項目 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 25 )

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における式 ( III ) :

【化 29】



10

の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターに使用であって、ここで：

R 1 0 0 および R 2 0 0 は、独立して、低級アルキル、低級シクロアルキル、または低級シクロアルキルアルキルであり、ここで各低級アルキル、低級シクロアルキル、および低級シクロアルキルアルキルは、独立して、置換されていないか、または 1 個もしくはこれより多くのハロ、シアノ、もしくは低級アルコキシで置換され；

R 3 0 0 は、低級アルキルであり；そして

R 4 0 0 は、低級アルキルまたは低級シクロアルキルアルキルであり、

20

前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、

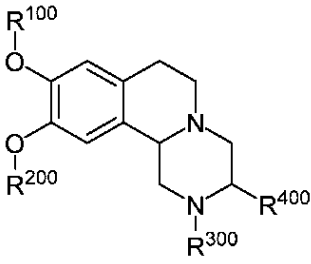
ここで前記被験体は、前記被験体が、C O M T ハプロ不全を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、

使用。

( 項目 26 )

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における、式 ( III ) :

【化 30】



30

の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターの使用であって、ここで：

R 1 0 0 および R 2 0 0 は、独立して、低級アルキル、低級シクロアルキル、または低級シクロアルキルアルキルであり、ここで各低級アルキル、低級シクロアルキル、および低級シクロアルキルアルキルは、独立して、置換されていないか、または 1 個もしくはこれより多くのハロ、シアノ、もしくは低級アルコキシで置換され；

40

R 3 0 0 は、低級アルキルであり；そして

R 4 0 0 は、低級アルキルまたは低級シクロアルキルアルキルであり、

前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、

ここで前記被験体は、前記被験体が、2 2 q 1 1 . 2 欠失症候群を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、

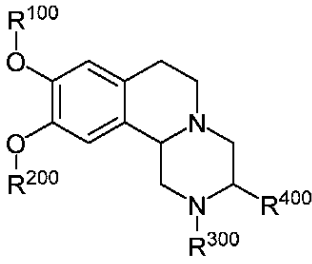
使用。

( 項目 27 )

50

被験体において精神障害を処置する方法における使用のための式 ( I I I ) :

【化 3 1】



(III)

10

の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターであって、ここで：

R 1 0 0 および R 2 0 0 は、独立して、低級アルキル、低級シクロアルキル、または低級シクロアルキルアルキルであり、ここで各低級アルキル、低級シクロアルキル、および低級シクロアルキルアルキルは、独立して、置換されていないか、または 1 個もしくはこれより多くのハロ、シアノ、もしくは低級アルコキシで置換され；

R 3 0 0 は、低級アルキルであり；そして

R 4 0 0 は、低級アルキルまたは低級シクロアルキルアルキルであり、

前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、

20

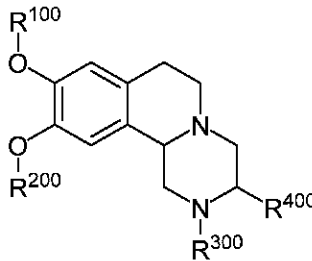
ここで前記被験体は、前記被験体が、C O M T ハプロ不全を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、

V M A T 2 インヒビター。

( 項目 2 8 )

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における式 ( I I I ) :

【化 3 2】



(III)

30

の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターであって、ここで：

R 1 0 0 および R 2 0 0 は、独立して、低級アルキル、低級シクロアルキル、または低級シクロアルキルアルキルであり、ここで各低級アルキル、低級シクロアルキル、および低級シクロアルキルアルキルは、独立して、置換されていないか、または 1 個もしくはこれより多くのハロ、シアノ、もしくは低級アルコキシで置換され；

40

R 3 0 0 は、低級アルキルであり；そして

R 4 0 0 は、低級アルキルまたは低級シクロアルキルアルキルであり、

前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、

ここで前記被験体は、前記被験体が、2 2 q 1 1 . 2 欠失症候群を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、

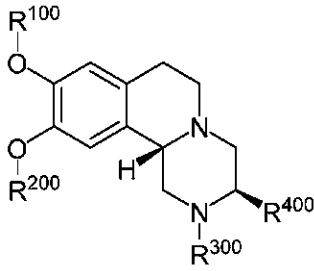
V M A T 2 インヒビター。

( 項目 2 9 )

前記 V M A T 2 インヒビターは、式 ( I V ) :

50

## 【化 3 3】



(IV)

の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される、項目 2 4 に記載の方法、項目 2 5 もしくは 2 6 に記載の使用、または項目 2 7 もしくは 2 8 に記載の V M A T 2 インヒビター。 10

(項目 3 0)

前記 V M A T 2 インヒビターは、表 1 の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 1)

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における表 1 の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターの使用であって、前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、C O M T ハプロ不全を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、使用。 20

(項目 3 2)

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における表 1 の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターの使用であって、前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、2 2 q 1 1 . 2 欠失症候群を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、使用。

(項目 3 3)

被験体において精神障害を処置する方法における使用のための表 1 の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターであって、前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、C O M T ハプロ不全を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、V M A T 2 インヒビター。 30

(項目 3 4)

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における表 1 の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターであって、前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、2 2 q 1 1 . 2 欠失症候群を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、V M A T 2 インヒビター。

(項目 3 5)

前記 V M A T 2 インヒビターは、表 2 の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される、項目 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。 40

(項目 3 6)

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における表 2 の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターの使用であって、前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、C O M T ハプロ不全を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、使用。

(項目 3 7)

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における表 2 の化合物ならびにその 50

薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択されるVMA T 2インヒビターの使用であって、前記処置は、治療上有効な量のVMA T 2インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、22q11.2欠失症候群を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、使用。

(項目38)

被験体において精神障害を処置する方法における使用のための表2の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択されるVMA T 2インヒビターであって、前記処置は、治療上有効な量のVMA T 2インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、COM Tハプロ不全を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、VMA T 2インヒビター。

10

(項目39)

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における表2の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択されるVMA T 2インヒビターであって、前記処置は、治療上有効な量のVMA T 2インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、22q11.2欠失症候群を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、VMA T 2インヒビター。

(項目40)

前記VMA T 2インヒビターは、表3の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される、項目1～13のいずれか1項に記載の方法。

(項目41)

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における表3の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択されるVMA T 2インヒビターの使用であって、前記処置は、治療上有効な量のVMA T 2インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、COM Tハプロ不全を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、使用。

20

(項目42)

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における表3の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択されるVMA T 2インヒビターの使用であって、前記処置は、治療上有効な量のVMA T 2インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、22q11.2欠失症候群を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、使用。

30

(項目43)

被験体において精神障害を処置する方法における使用のための表3の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択されるVMA T 2インヒビターであって、前記処置は、治療上有効な量のVMA T 2インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、COM Tハプロ不全を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、VMA T 2インヒビター。

(項目44)

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における表3の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択されるVMA T 2インヒビターであって、前記処置は、治療上有効な量のVMA T 2インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、22q11.2欠失症候群を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、VMA T 2インヒビター。

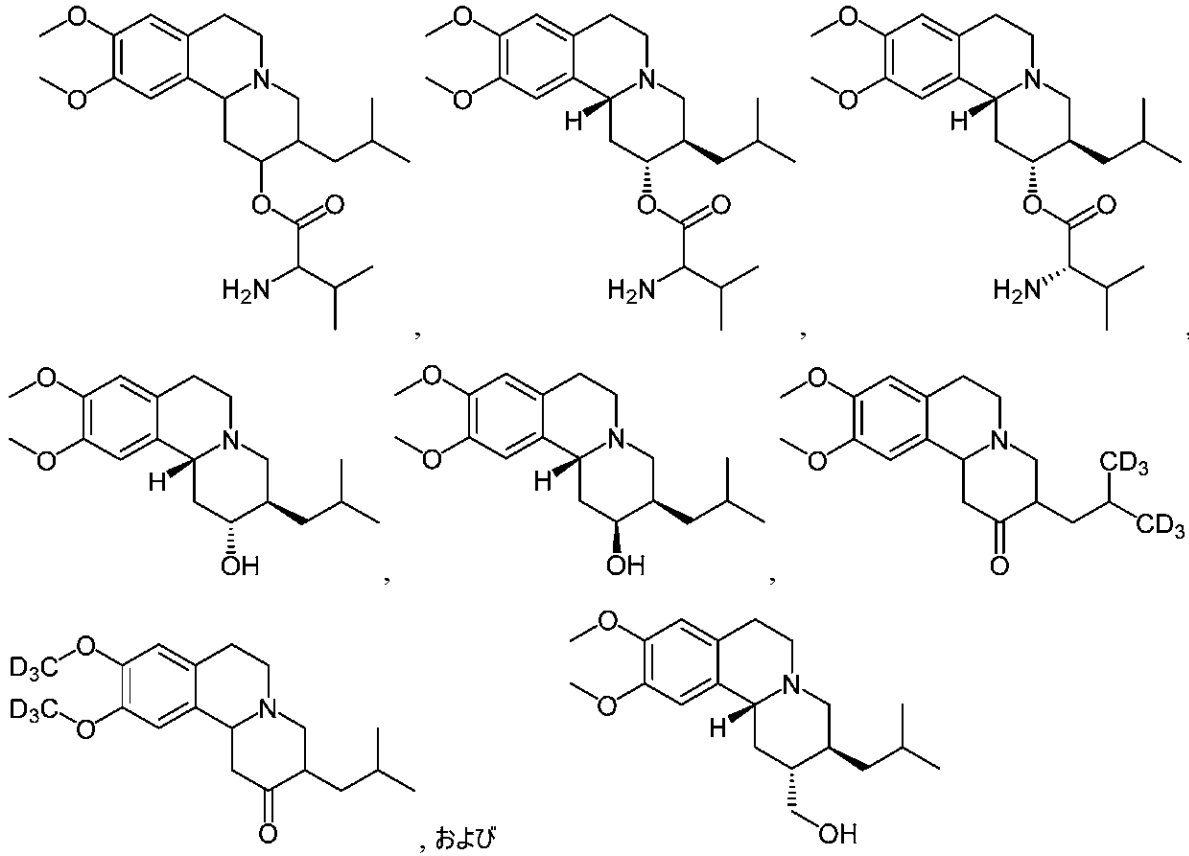
40

(項目45)

前記VMA T 2インヒビターは、以下：

50

## 【化 3 4】



10

20

の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される、項目 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 4 6 )

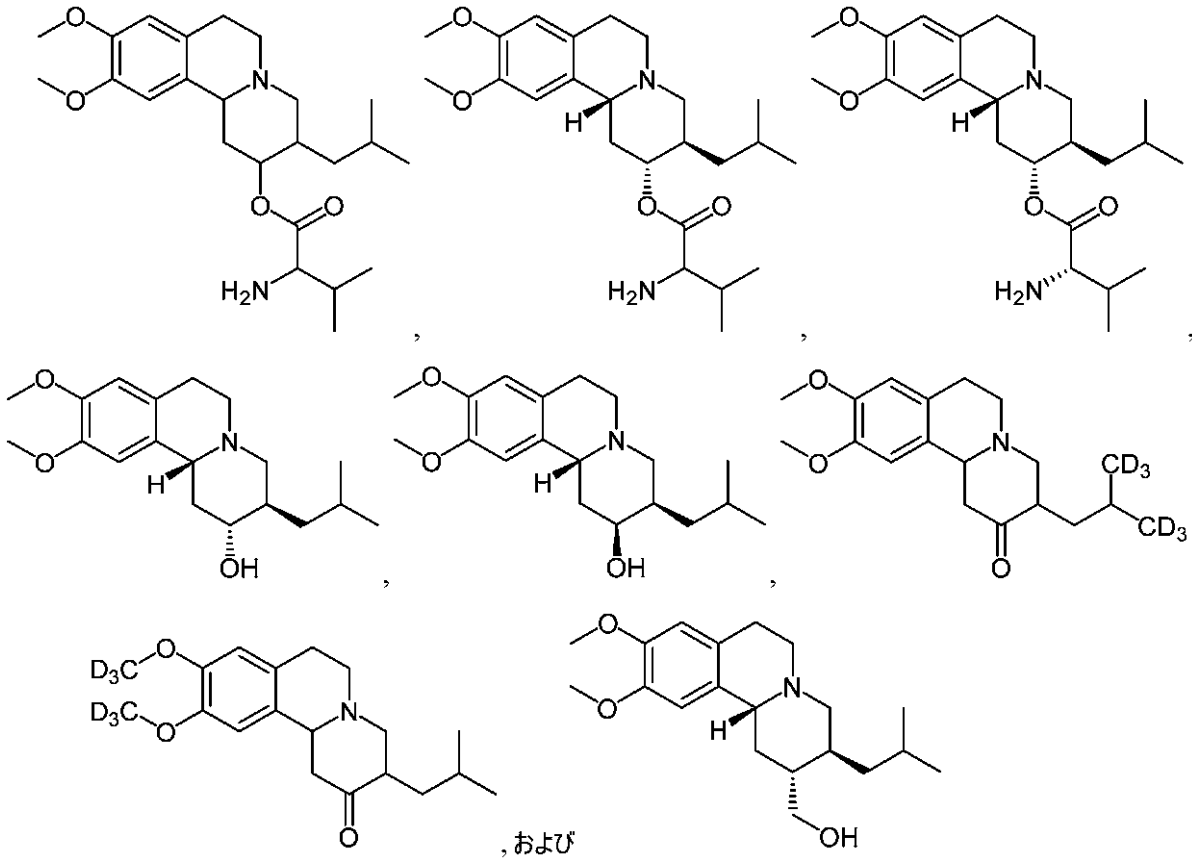
被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における以下：

30

40

50

【化 3 5】



10

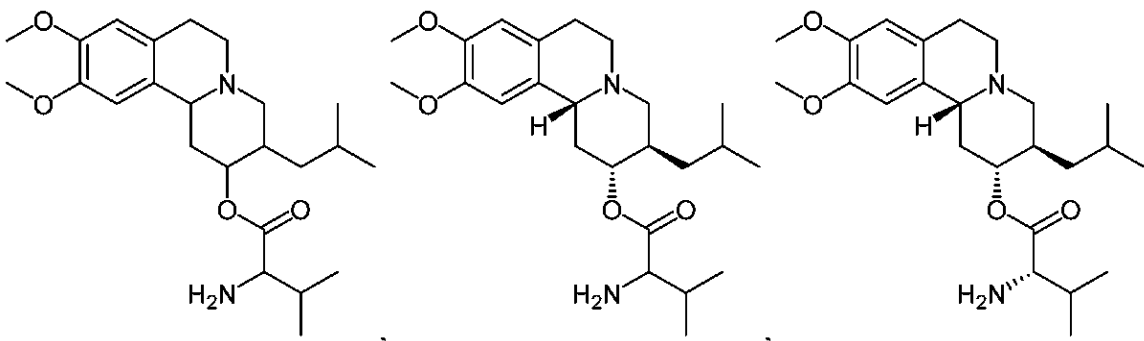
20

の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される、V  
M A T 2 インヒビターの使用であって、前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒ  
ビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、C O  
M T 八プロ不全を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、使用。  
(項目 4 7)

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における以下：

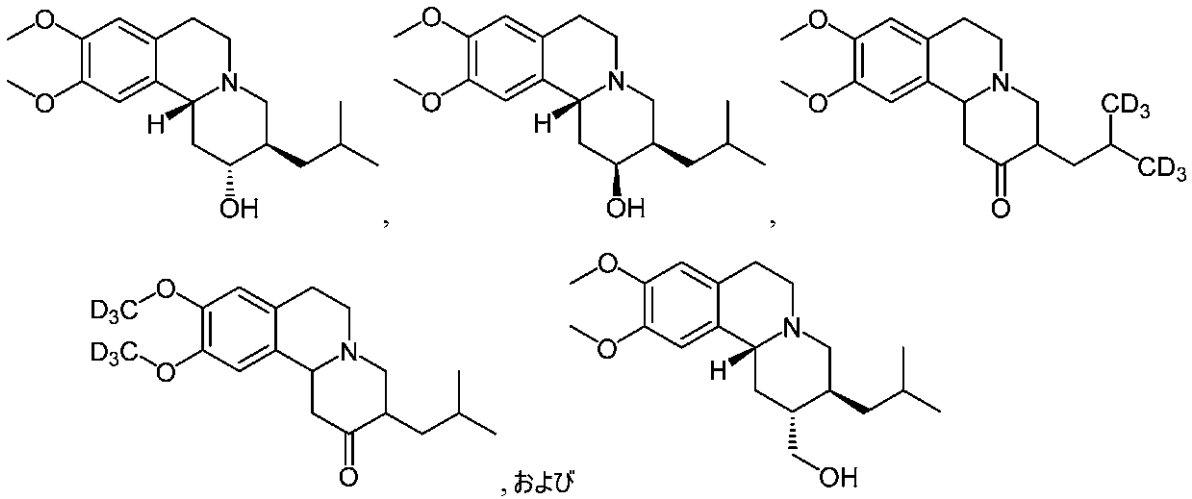
30

【化 3 6 - 1】



40

【化36-2】



10

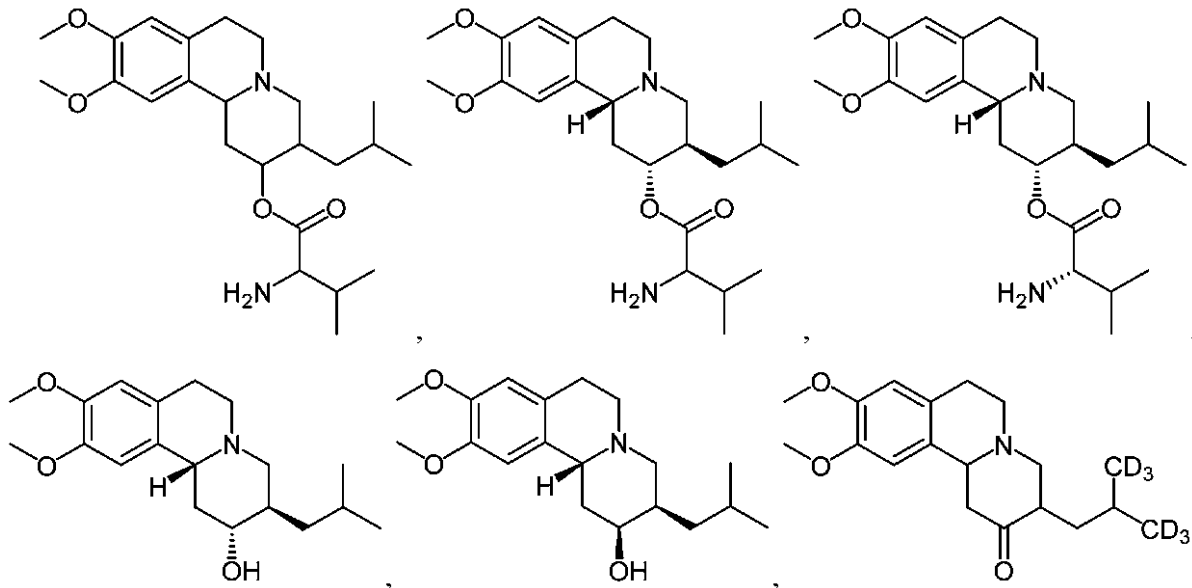
の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択されるVMAT2インヒビターの使用であって、前記処置は、治療上有効な量のVMAT2インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、22q11.2欠失症候群を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、使用。

20

(項目48)

被験体において精神障害を処置する方法における使用のための以下：

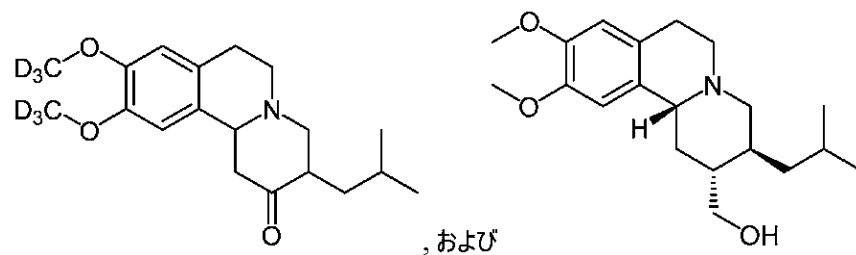
【化37-1】



30

40

【化37-2】



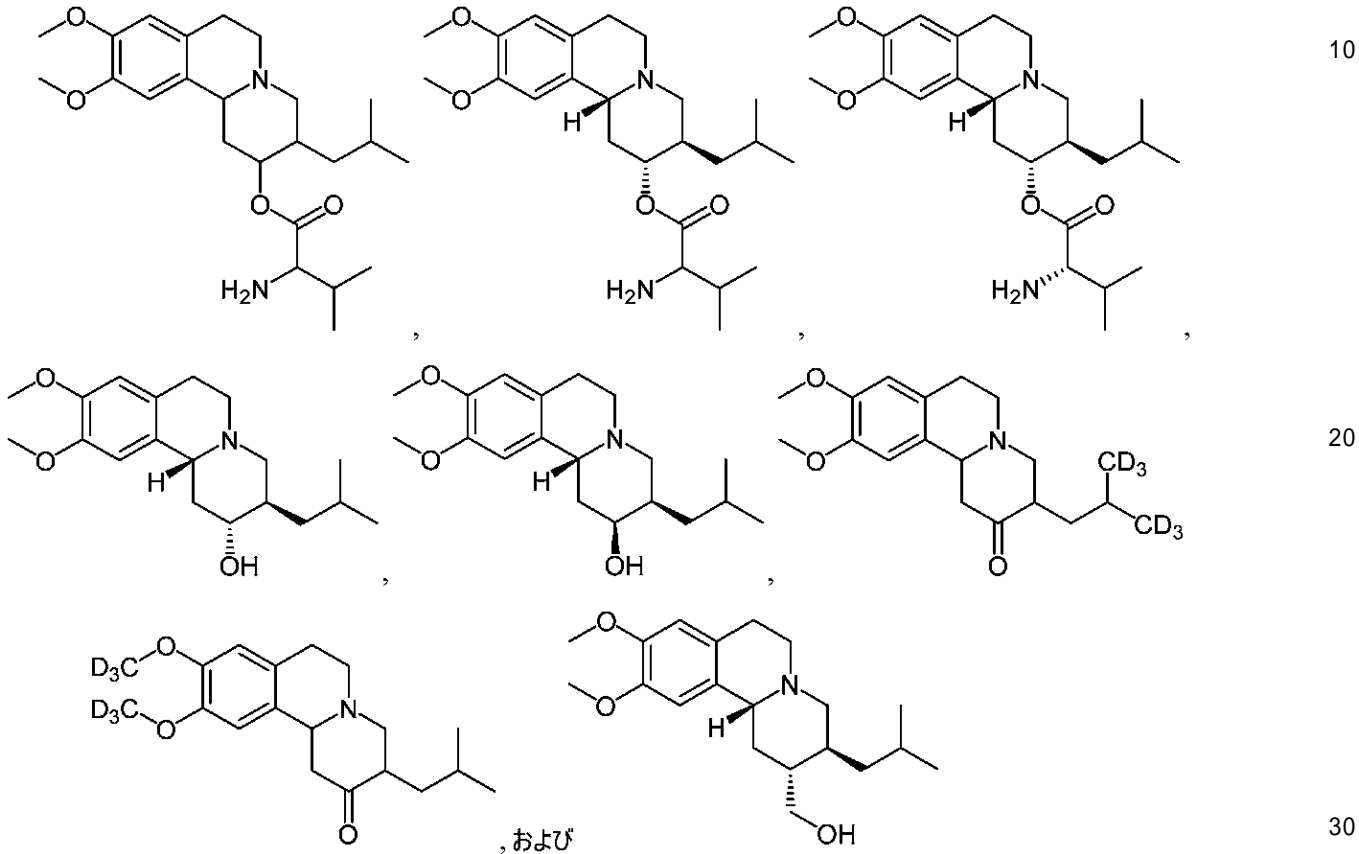
50

の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターであって、前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、COMTハプロ不全を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、V M A T 2 インヒビター。

(項目 49)

被験体において精神障害を処置するための医薬の製造における以下：

【化 38】



の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される V M A T 2 インヒビターであって、前記処置は、治療上有効な量の V M A T 2 インヒビターを前記被験体に投与する工程を包含し、ここで前記被験体は、前記被験体が、22q11.2欠失症候群を有することに起因して、前記精神障害を発生させる素因がある、V M A T 2 インヒビター。

(項目 50)

前記 V M A T 2 インヒビターの薬学的に受容可能な塩は、ジトシル酸塩である、項目 1 ~ 14、19、24、29、30、35、40、もしくは 45 のいずれか 1 項に記載の方法、項目 15、16、20、21、25、26、29、31、32、36、37、41、42、46、もしくは 47 のいずれか 1 項に記載の使用、または項目 17、18、22、23、27、28、29、33、34、38、39、43、44、48、もしくは 49 のいずれか 1 項に記載の V M A T 2 インヒビター。

(項目 51)

前記 V M A T 2 インヒビターは、約 5 mg ~ 約 160 mg の 1 日用量で投与される、項目 1 ~ 14、19、24、29、30、35、40、45、もしくは 50 のいずれか 1 項に記載の方法、項目 15、16、20、21、25、26、29、31、32、36、37、41、42、46、47、もしくは 50 のいずれか 1 項に記載の使用、または項目 17、18、22、23、27、28、29、33、34、38、39、43、44、48、49、もしくは 50 のいずれか 1 項に記載の V M A T 2 インヒビター。

40

50

(項目52)

前記VMAT2インヒビターは、約5mgの1日用量で投与される、項目51に記載の方法、項目51に記載の使用、または項目51に記載のVMAT2インヒビター。

(項目53)

前記VMAT2インヒビターは、約20mgの1日用量で投与される、項目51に記載の方法、項目51に記載の使用、または項目51に記載のVMAT2インヒビター。

(項目54)

前記VMAT2インヒビターは、約40mgの1日用量で投与される、項目51に記載の方法、項目51に記載の使用、または項目51に記載のVMAT2インヒビター。

(項目55)

前記VMAT2インヒビターは、約60mgの1日用量で投与される、項目51に記載の方法、項目51に記載の使用、または項目51に記載のVMAT2インヒビター。

(項目56)

前記VMAT2インヒビターは、約80mgの1日用量で投与される、項目51に記載の方法、項目51に記載の使用、または項目51に記載のVMAT2インヒビター。

(項目57)

前記VMAT2インヒビターは、約100mgの1日用量で投与される、項目51に記載の方法、項目51に記載の使用、または項目51に記載のVMAT2インヒビター。

(項目58)

前記VMAT2インヒビターは、約120mgの1日用量で投与される、項目51に記載の方法、項目51に記載の使用、または項目51に記載のVMAT2インヒビター。

(項目59)

前記VMAT2インヒビターは、約140mgの1日用量で投与される、項目51に記載の方法、項目51に記載の使用、または項目51に記載のVMAT2インヒビター。

(項目60)

前記VMAT2インヒビターは、約160mgの1日用量で投与される、項目51に記載の方法、項目51に記載の使用、または項目51に記載のVMAT2インヒビター。

(項目61)

前記VMAT2インヒビターは、経口投与のために製剤化される、前述の項目のうちのいずれか1項に記載の方法、使用、またはVMAT2インヒビター。

(項目62)

前記VMAT2インヒビターは、液剤、錠剤、またはカプセル剤として投与される、項目61に記載の方法、使用、またはVMAT2インヒビター。

(項目63)

前記VMAT2インヒビターは、VMAT2に対して約1000nM未満の結合親和性( $K_i$ )を有する、項目1~14、19、24、29、30、35、40、45、もしくは50のいずれか1項に記載の方法、項目15、16、20、21、25、26、29、31、32、36、37、41、42、46、47、もしくは50のいずれか1項に記載の使用、または項目17、18、22、23、27、28、29、33、34、38、39、43、44、48、49、もしくは50のいずれか1項に記載のVMAT2インヒビター。

(項目64)

前記VMAT2インヒビターは、VMAT2に対して約100nM未満の結合親和性( $K_i$ )を有する、項目1~14、19、24、29、30、35、40、45、もしくは50のいずれか1項に記載の方法、項目15、16、20、21、25、26、29、31、32、36、37、41、42、46、47、もしくは50のいずれか1項に記載の使用、または項目17、18、22、23、27、28、29、33、34、38、39、43、44、48、49、もしくは50のいずれか1項に記載のVMAT2インヒビター。

—

10

20

30

40

50