

(19)日本国特許庁(JP)

**(12)特許公報(B2)**

(11)特許番号  
**特許第7074750号**  
**(P7074750)**

(45)発行日 令和4年5月24日(2022.5.24)

(24)登録日 令和4年5月16日(2022.5.16)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	31/27 (2006.01)	F I	A 6 1 K	31/27
A 6 1 K	9/20 (2006.01)		A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48 (2006.01)		A 6 1 K	9/48
A 6 1 P	25/00 (2006.01)		A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/28 (2006.01)		A 6 1 P	25/28

請求項の数 9 (全19頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-518480(P2019-518480)  
 (86)(22)出願日 平成29年10月6日(2017.10.6)  
 (65)公表番号 特表2020-503246(P2020-503246)  
 A)  
 (43)公表日 令和2年1月30日(2020.1.30)  
 (86)国際出願番号 PCT/US2017/055598  
 (87)国際公開番号 WO2018/067971  
 (87)国際公開日 平成30年4月12日(2018.4.12)  
 審査請求日 令和2年9月11日(2020.9.11)

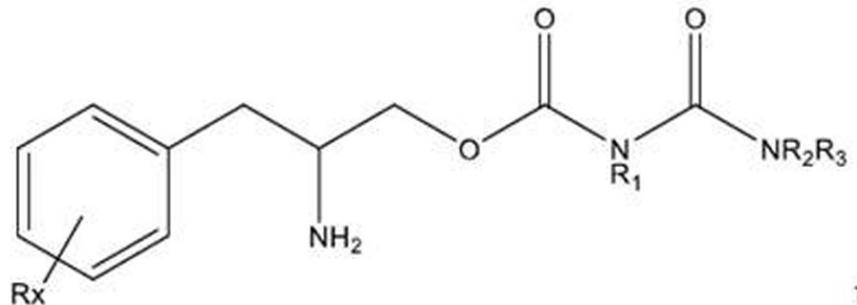
(73)特許権者 519442737  
 ジャズ ファーマスティカルズ アイルラ  
 ンド リミテッド  
 アイルランド国 ダブリン 4 ウォータ  
 ールー ロード, ウォータールー エクス  
 チェンジ  
 (74)代理人 100113376  
 弁理士 南条 雅裕  
 (74)代理人 100179394  
 弁理士 瀬田 あや子  
 (74)代理人 100185384  
 弁理士 伊波 興一朗  
 (74)代理人 100137811  
 弁理士 原 秀貢人  
 (72)発明者 ハーレー フィオン

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 カルバモイルフェニルアラニノール化合物およびその使用

**(57)【特許請求の範囲】****【請求項1】**

式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩、および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物であって：



それを必要とする対象において睡眠発作、脱力発作、過剰な日中の眠気、薬物依存、鬱病、双極性障害、双極性鬱病、大鬱病障害、統合失調性感情障害、P T S D、アルツハイマー病、認知症、多発性硬化症、または肥満を治療するためのものであり、ここで

Rは、置換されていてもよい1～8個の炭素原子の低級アルキル、ハロゲン、1～3個の炭素原子を含む置換されていてもよいアルコキシ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、または1～3個の炭素原子を含む置換されていてもよいチオアルコキシである；

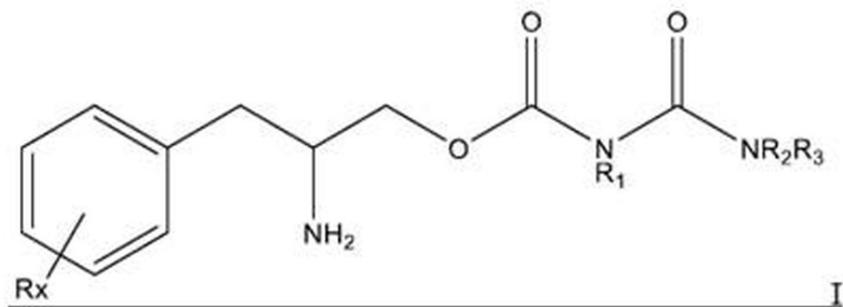
xは、xが2または3である場合はRは同一または異なってよいという条件で0～3の整数である；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>は独立に、水素、置換されていてもよい1～8個の炭素原子の低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、または、置換されていてもよい3～7個の炭素原子のシクロアルキルである；またはR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は結合して、アルキルおよびアリール基からなる群から選択されるメンバーで置換されてもよい5～7員ヘテロ環を形成してよく、ここで前記ヘテロ環は、1～2個の窒素原子および0～1個の酸素原子を含んでよく、ここで前記窒素原子は、互いまたは前記酸素原子と直接的に結合しない；

医薬組成物。

**【請求項2】**

式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩、および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物であって：



それを必要とする対象において、認知促進効果を誘導するためのものであり、  
ここで

Rは、置換されていてもよい1～8個の炭素原子の低級アルキル、ハロゲン、1～3個の炭素原子を含む置換されていてもよいアルコキシ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、または1～3個の炭素原子を含む置換されていてもよいチオアルコキシである；

xは、xが2または3である場合はRは同一または異なってよいという条件で0～3の整数である；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>は独立に、水素、置換されていてもよい1～8個の炭素原子の低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、または、置換されていてもよい3～7個の炭素原子のシクロアルキルである；またはR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は結合して、アルキルおよびアリール基からなる群から選択されるメンバーで置換されてもよい5～7員ヘテロ環を形成してよく、ここで前記ヘテロ環は、1～2個の窒素原子および0～1個の酸素原子を含んでよく、ここで前記窒素原子は、互いまたは前記酸素原子と直接的に結合しない；

医薬組成物。

**【請求項3】**

式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩、および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物であって：

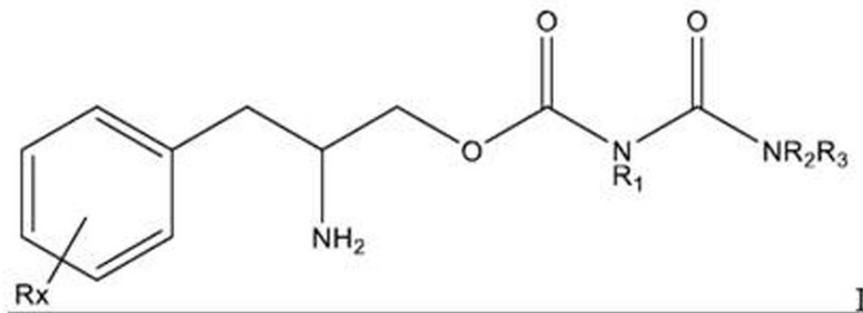
10

20

30

40

50



10

それを必要とする対象において、PTSDと関連する睡眠関連障害および／または悪夢を治療するためのものであり、

ここで

Rは、置換されていてもよい1～8個の炭素原子の低級アルキル、ハロゲン、1～3個の炭素原子を含む置換されていてもよいアルコキシ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、または1～3個の炭素原子を含む置換されていてもよいチオアルコキシである；

xは、xが2または3である場合はRは同一または異なってよいという条件で0～3の整数である；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>は独立に、水素、置換されていてもよい1～8個の炭素原子の低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、または、置換されていてもよい3～7個の炭素原子のシクロアルキルである；または

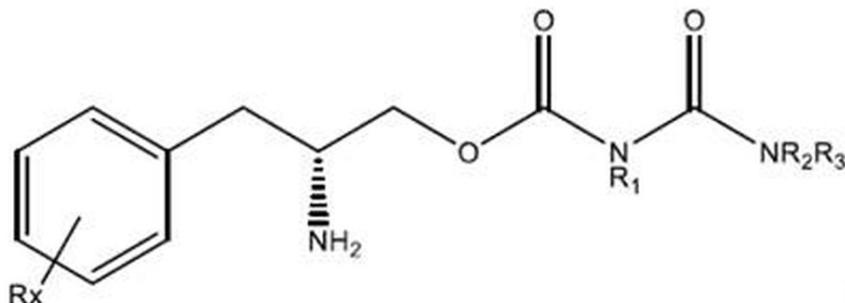
R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は結合して、アルキルおよびアリール基からなる群から選択されるメンバーで置換されてもよい5～7員ヘテロ環を形成してよく、ここで前記ヘテロ環は、1～2個の窒素原子および0～1個の酸素原子を含んでよく、ここで前記窒素原子は、互いまたは前記酸素原子と直接的に結合しない；

医薬組成物。

**【請求項4】**

請求項1から3のいずれか一項の医薬組成物であって、

前記化合物は、式IIの化合物：



30

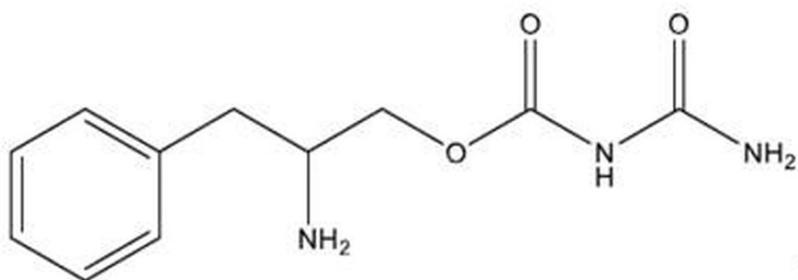
またはその薬学的に許容できる塩である、  
医薬組成物。

**【請求項5】**

請求項1から3のいずれか一項の医薬組成物であって、  
前記化合物は、化合物1：

40

50



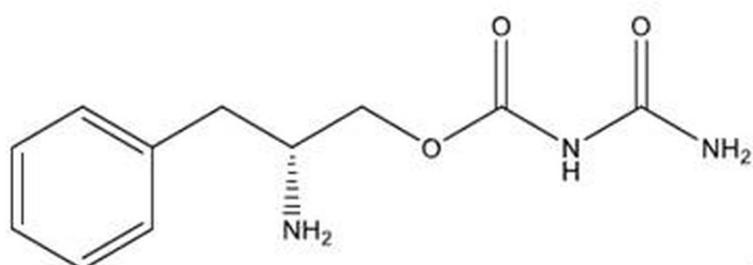
1

10

またはその薬学的に許容できる塩である、  
医薬組成物。

**【請求項 6】**

請求項1から3のいずれか一項の医薬組成物であって、  
前記化合物は、化合物2：



2

20

またはその薬学的に許容できる塩である、  
医薬組成物。

**【請求項 7】**

請求項1から6のいずれか一項の医薬組成物であって、  
前記組成物は、剤形である、  
医薬組成物。

30

**【請求項 8】**

請求項7の医薬組成物であって、  
前記組成物は、即時放出経口剤形である、  
医薬組成物。

**【請求項 9】**

請求項8の医薬組成物であって、  
前記組成物は、錠剤またはカプセルである、  
医薬組成物。

40

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

**[優先権の陳述]**

本発明は、合衆国法典第35巻第119条(e)の下で、2016年10月6日に出願された米国仮出願番号62/404,917の利益を主張し、その内容全体は本明細書中に参照により援用される。

**【0002】**

**[本発明の分野]**

本発明は、カルバモイルフェニルアラニノール化合物および障害を治療するためにそれを用いる方法に関する。

50

**【背景技術】****【0003】**

(R)-2-アミノ-3-フェニルプロピルカルバメート(APC)は、過剰な日中の眠気、脱力発作、睡眠発作、疲労、鬱病、双極性障害、線維筋痛、およびその他を含む様々な障害の治療において有用であることが示されている、フェニルアラニンアナログである。例えば、米国特許番号8,232,315; 8,440,715; 8,552,060; 8,623,913; 8,729,120; 8,741,950; 8,895,609; 8,927,602; 9,226,910; および9,359,290; および米国公開番号2012/0004300および2015/0018414を参照。APC(他の名称も持つ)および関連する化合物を生産する方法は、米国特許番号5,955,499; 5,705,640; 6,140,532および5,756,817に見ることができる。上記の特許および出願は全て、全ての目的に関してそれらの全体で参考により本明細書中に援用される。

10

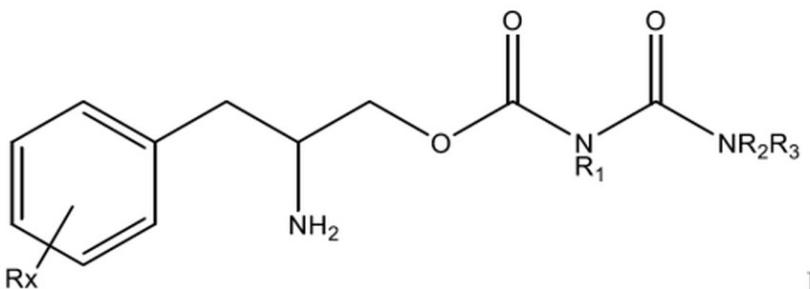
**【発明の概要】****【発明が解決しようとする課題】****【0004】**

本発明は、APCのアナログおよび障害を治療するためにそれを用いる方法を提供することによって、当該分野における短所を克服する。

20

**【課題を解決するための手段】****【0005】**

本発明は、APCのアナログの同定に関する。したがって、本発明は、式Iの化合物：



30

ここで

Rは、置換されてもよい1~8個の炭素原子の低級アルキル、ハロゲン、1~3個の炭素原子を含む置換されてもよいアルコキシ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、または1~3個の炭素原子を含む置換されてもよいチオアルコキシである；

xは、xが2または3である場合はRは同一または異なってよいという条件で0~3の整数である；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>は独立に、水素、置換されてもよい1~8個の炭素原子の低級アルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいアリールアルキル、または、置換されてもよい3~7個の炭素原子のシクロアルキルである；または

40

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は結合して、アルキルおよびアリール基からなる群から選択されるメンバーで置換されてもよい5~7員ヘテロ環を形成してよく、ここでヘテロ環は、1~2個の窒素原子および0~1個の酸素原子を含んでよく、ここで窒素原子は、互いまたは酸素原子と直接的に結合しない；

またはその薬学的に許容できる塩に関する。

**【0006】**

本発明はさらに、本発明の化合物を含む組成物および医薬組成物に関する。

**【0007】**

本発明は、加えて、それを必要とする対象において、APCを用いた治療に適している障

50

害、例えば、睡眠発作、脱力発作、過剰な日中の眠気、薬物依存、性機能障害、疲労、線維筋痛、注意欠陥／多動性障害、下肢静止不能症候群、鬱病、双極性障害、または肥満を治療する、または、それを必要とする対象において、禁煙を促進する方法に関し、本発明の化合物を対象に投与するステップを含む。

**【 0 0 0 8 】**

本発明は、本明細書における図面および以下に示される明細書により詳細に説明される。

**【発明を実施するための形態】**

**【 0 0 0 9 】**

本発明は、異なる形態において実現され得て、本明細書に示される実施態様に制限されると解釈されるべきでない。むしろ、これらの実施態様は、本開示が徹底的かつ完全であるように、および本発明の範囲を当業者に完全に伝えるように提供される。例えば、ある実施態様に関して説明される特徴は、他の実施態様に組み込まれ得て、特定の実施態様に関して説明される特徴は、その実施態様から除去され得る。加えて、本明細書に示唆される実施態様への非常に多くの変動および付加は、本開示に照らして当業者に明らかであり、本発明から逸脱しない。

10

**【 0 0 1 0 】**

別段の定義がない限り、本明細書において用いられる全ての技術的および科学的用語は、本発明が属する当業者の一人によって一般に理解されるのと同一の意味を有する。本明細書において、本発明の説明において用いられる専門用語は、特定の実施態様を説明する目的のためのみであり、本発明を制限することを意図しない。

20

**【 0 0 1 1 】**

文脈が別段の指示をしない限り、本明細書に記載の本発明の様々な特性は、任意の組み合わせで用いられ得ることが明確に意図される。

**【 0 0 1 2 】**

さらに、本発明は、本発明の一部の実施態様では、本明細書において示される任意の特性または特性の組み合わせが、除外または省略され得ることも検討する。

**【 0 0 1 3 】**

説明すると、複合体は構成要素 A、B および C を含むと明細書が述べる場合、任意の A、B または C、またはそれらの組み合わせが、単独または任意の組み合わせで、省略および放棄され得ることが明確に意図される。

30

**【 0 0 1 4 】**

本明細書において言及される全ての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、全ての目的に関してそれらの全体で本明細書中に参照により援用される。

**【 0 0 1 5 】**

本明細書において用いられる、「a」、「an」、または「the」は、1つまたは1つよりも多くを意味してよい。例えば、「a」細胞は、单一の細胞または多数の細胞を意味してよい。

**【 0 0 1 6 】**

また、本明細書において用いられる「および／または」は、1つまたは複数の関係がある挙げられたアイテムの任意および全てのあり得る組み合わせ、ならびに、選択的に（「または」）と解釈された場合は組み合わせの欠如を指し、包含する。

40

**【 0 0 1 7 】**

さらに、本明細書において用いられる用語「約」は、本発明の化合物または薬剤の量、投与量、時間、温度などのような測定可能な値を指す場合、規定される量の ± 10 %、± 5 %、± 1 %、± 0 . 5 %、または実に ± 0 . 1 % の変動を包含することが意味される。

**【 0 0 1 8 】**

本発明の組成物に適用される用語「から本質的になる」（および文法上の变形）は、さらなる構成要素が組成物を実質的に変更しない限り、組成物がさらなる構成要素を含んでよいことを意味する。組成物に適用される用語「実質的に変更する」は、挙げられた構成要素からなる組成物の有効性と比較して、少なくとも約 20 % またはそれよりも多い、組成

50

物の治療的有効性における増大または低減を指す。

**【 0 0 1 9 】**

本明細書において用いられる用語「治療的有効量」または「有効量」は、当技術分野でよく知られているように、対象の状態（例えば、1つまたは複数の症候）における改善、状態の進行の遅延または減少、障害の発症の予防または遅延、および／または、臨床パラメーター、疾患または病気などの変化を含む調節効果（例えば、有益な効果であってよい）を、障害、疾患または病気に悩む対象に与える、本発明の組成物、化合物、または薬剤の量を指す。例えば、治療的有効量または有効量は、対象における状態を、少なくとも5%、例えば、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも100%改善する、組成物、化合物、または薬剤の量を指してよい。10

**【 0 0 2 0 】**

「治療する (treat)」または「治療する (treating)」または「治療 (treatment)」は、当技術分野でよく知られているように、対象の状態（例えば、1つまたは複数の症候）における改善、状態の進行の遅延または減少、および／または、臨床パラメーター、疾患または病気などの変化を含む調節効果（例えば、有益な効果であってよい）を、障害、疾患または病気に悩む対象に与える任意のタイプの作用を指す。20

**【 0 0 2 1 】**

「APCを用いた治療に適している障害」は、対象へのAPCの投与が、対象における障害の1つまたは複数の症候の治療をもたらす任意の障害を指す。

**【 0 0 2 2 】**

本明細書において用いられる「薬学的に許容できる」は、生物学的または他の点で望ましくないものでない材料を意味し、すなわち、その材料は、実質的な有害な生物学的效果を生じさせずに、または、それが含まれている組成物の任意の他の構成要素と有害な様式で相互作用せずに、本発明の組成物と一緒に個体へ投与され得る。材料は、当然、当業者によく知られるように、活性成分の任意の分解を最小限にするように、および、対象における任意の有害な副作用を最小限にするように、選択される（例えば、Remington's Pharmaceutical Science; 21st ed., 2005を参照）。30

**【 0 0 2 3 】**

「同時 (concurrently)」は、組み合わせた結果を生じるために十分に時間が近いことを意味する（すなわち、同時 (concurrently) は、同時 (simultaneously) であってよく、または、互いに前後で短期間内に生じる2以上の事象であってよい）。一部の実施態様では、2以上の化合物の「同時」投与は、2つの化合物が十分に近い時間で投与されて、一方の存在が他方の生物学的効果を変化させることを意味する。2つの化合物は、同一または異なる製剤において、または連続して投与されてよい。同時投与は、投与の前に化合物を混合することによって、または、2つの異なる製剤において、例えば、同じ時点であるが異なる解剖的部位に、または異なる投与経路を用いて、化合物を投与することによって、行なわれ得る。40

**【 0 0 2 4 】**

用語「アルキル」は、1～12個の炭素原子、例えば、1～8、1～6、または1～4個の炭素原子を含む直鎖または分岐炭化水素鎖を表わす。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチルなどを含む。

**【 0 0 2 5 】**

「置換アルキル」は、アルキルの原子が、例えば、炭素、窒素、硫黄、酸素、ケイ素、またはハロゲン原子、またはあるいは、窒素、硫黄、酸素、またはハロゲン原子で置換された、アルキルを意味する。用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびシクロアルキル基上の置換基を包含する。50

**【 0 0 2 6 】**

「置換アルキル」内のアルキル基の任意の原子に付着し得る置換基の例は、シクリル基、ヘテロシクリル基；アリール基、ヘテロアリール基、アミノ基、アミド基、ニトロ基、シアノ基、アジド基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アシリオキシ基、チオアルコキシ基、アシリルチオアルコキシ基、ハロゲン基、スルホネット基、スルホンアミド基、エステル基、カルボン酸、酸素（例えば、カルボニル基）、および硫黄（例えば、チオカルボニル基）を含む。置換基はまた、分子に改善された水溶性を与える任意の化学官能基（例えば、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボキシアミド、モルホリノ、ピペラジニル、イミダゾリル、チオモルホリノ、またはテトラゾリル基；非置換および置換の両方）も含む。

**【 0 0 2 7 】**

用語「ハロ」および「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素の任意の基を指す。

**【 0 0 2 8 】**

用語「アルコキシ」は、アルキルまたは上記に定義された置換アルキルに結合された酸素を表わす。

**【 0 0 2 9 】**

用語「チオアルコキシ」は、アルキルまたは上記に定義された置換アルキルに結合された硫黄を表わす。

**【 0 0 3 0 】**

用語「シクロアルキル」は、3～8個の炭素原子、例えば、3～6個の炭素原子を含む単環式飽和炭素環基を表わす。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどを含む。

20

**【 0 0 3 1 】**

用語「アリール」は、芳香族5～8員单環式または8～12員二環式環系を指し、ここで、それぞれの環の0、1、2、または3個の原子は、置換基によって置換されてよい。用語は、水素原子が、環の1つ（例えば、部分的に飽和された環）における1、2、または3個の環炭素に付加された芳香族二環式環系も含む。アリール基の例は、フェニル、ナフチルなどを含む。

**【 0 0 3 2 】**

用語「アリールアルキル」は、アルキルまたは上記に定義された置換アルキルに結合されたアリール基を表わす。

30

**【 0 0 3 3 】**

用語「ヘテロ環」は、单環式ならば1～3個のヘテロ原子または二環式ならば1～6個のヘテロ原子を含む、芳香族または非芳香族の5～8員单環式または8～12員二環式環系を指し、前記ヘテロ原子は、O、N、またはSから選択されて、ここで、それぞれの環の0、1、2または3個の原子は、置換基によって置換されてよい。用語は、水素原子が、環の1つ（例えば、部分的に飽和された環）における1、2、または3個の環炭素に付加された芳香族および非芳香族二環式環系も含む。ヘテロ環基の例は、ピリジル、フリルまたはフラニル、ベンソフラニル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピリミジニル、チオフェニルまたはチエニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、ナフチリジニル、ジヒドロナフチリジニル、キナゾリニル、インドリル、インダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサジニル、ベンゾオキサジニル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾジオキニルなどを含む。

40

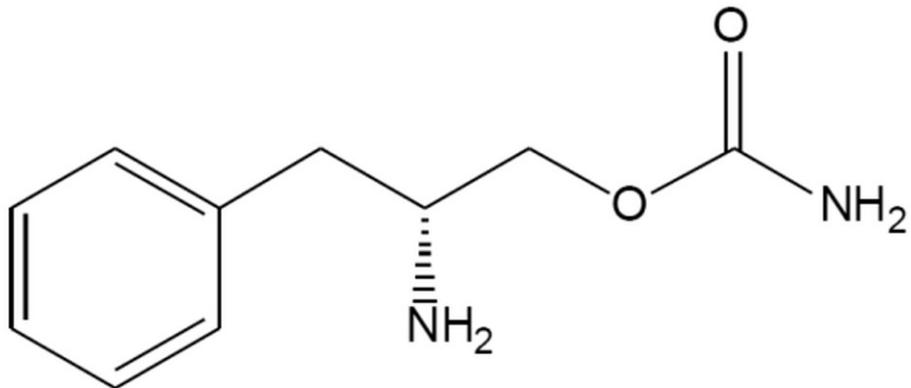
**【 0 0 3 4 】**

アリールおよびヘテロアリール基に関する適切な置換基は、アルキル基に関する置換基と同一である。

**【 0 0 3 5 】**

本発明は、同等または類似の生物学的および治療的活性を有することが期待されるA P Cのアナログの同定および特性化に関する。A P C遊離塩基の構造は、以下に提供される。

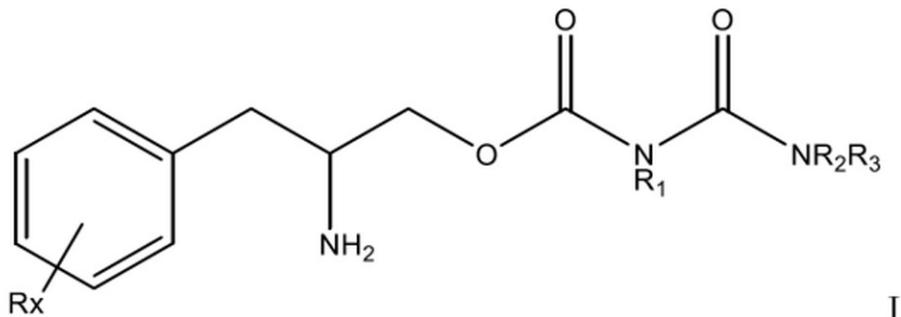
50



10

## 【0036】

したがって、本発明の一態様は、式Iの化合物：



20

ここで

Rは、置換されていてもよい1～8個の炭素原子の低級アルキル、ハロゲン、1～3個の炭素原子を含む置換されていてもよいアルコキシ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、または1～3個の炭素原子を含む置換されていてもよいチオアルコキシである；

30

xは、xが2または3である場合はRは同一または異なってよいという条件で0～3の整数である；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>は独立に、水素、置換されていてもよい1～8個の炭素原子の低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、または、置換されていてもよい3～7個の炭素原子のシクロアルキルである；または

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は結合して、アルキルおよびアリール基からなる群から選択されるメンバーで置換されてもよい5～7員ヘテロ環を形成してよく、ここでヘテロ環は、1～2個の窒素原子および0～1個の酸素原子を含んでよく、ここで窒素原子は、互いまたは酸素原子と直接的に結合しない；

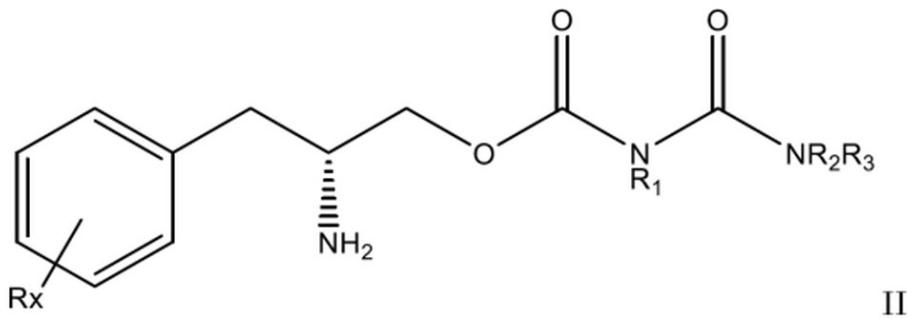
40

またはその薬学的に許容できる塩に関する。

## 【0037】

一部の実施態様では、化合物は、式IIの化合物：

50

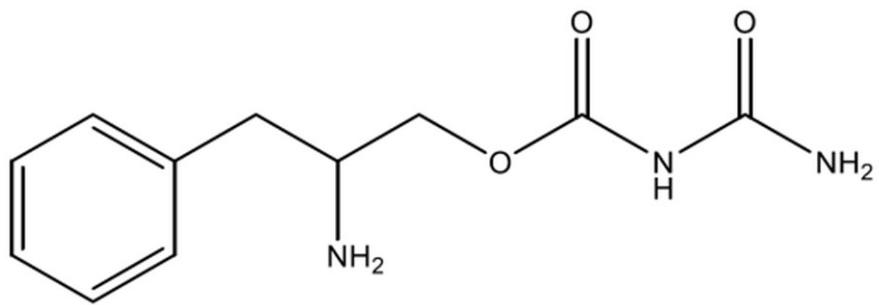


10

またはその薬学的に許容できる塩である。

【0038】

一部の実施態様では、化合物は、化合物1（フェニルアラニノールアロファネート）：

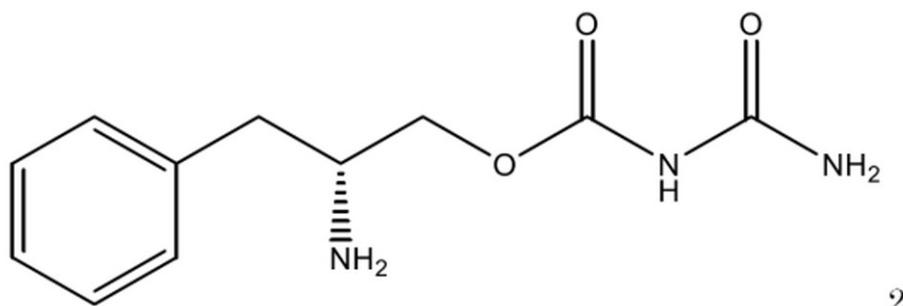


20

またはその薬学的に許容できる塩である。

【0039】

一部の実施態様では、化合物は、化合物2（D-フェニルアラニノールアロファネート）：



30

またはその薬学的に許容できる塩である。

【0040】

一部の実施態様では、式Iの化合物は、化合物1または2ではない。

【0041】

本明細書において提供される化合物、製剤および単位投与形態は、本発明の化合物、ならびに、薬学的に許容できる塩、水和物、異性体（化合物の互変異性体、溶媒和物および複合体を含む）の即時放出を達成するために使用され得る。

【0042】

本発明の化合物の適切な塩は、制限されずに、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩

40

50

、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩( *p a l m o a t e* )、ペクチン酸塩、過硫酸塩、ヒドロキシナフト工酸塩( *h y d r o x y n a p t h o a t e* )、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、トシリ酸塩およびウンデカン酸塩( *u n d e c a n o a t e* )を含む。シュウ酸のような他の酸は、それら自体は薬学的に許容できないが、本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容できる酸付加塩の取得における中間体として有用な塩の調製において用いられ得る。特定の実施態様では、塩は、塩酸塩である。

#### 【 0 0 4 3 】

本明細書における式の化合物は、本明細書における任意の基本の窒素含有基の四級化を有するものを含む。

10

#### 【 0 0 4 4 】

本明細書における議論は、簡潔性のために、立体異性に言及せずに提供される。当業者は、本発明の化合物が1つまたは複数の不斉中心を含んでよく、したがって、ラセミ体およびラセミ混合物および単一の光学異性体として生じ得ることを理解する。これらの化合物のそのような異性体は全て、本発明に明確に含まれる。

#### 【 0 0 4 5 】

特に記載のない限り、本明細書に示される構造は、1つまたは複数の同位体的に富化された原子の存在のみ異なる化合物も含むことを意味する。例えば、重水素または三重水素による水素の置換、または、<sup>13</sup>C - または<sup>14</sup>C - 富化炭素による炭素の置換を除く、本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。そのような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。

20

#### 【 0 0 4 6 】

また、本明細書における議論は、多形、水和物、包接、溶媒和物、包接化合物、異性体、または化合物の他の形態に言及せずに提供される。これらの化合物のそのような形態は全て、本明細書に明確に含まれる。

#### 【 0 0 4 7 】

さらに、本発明の化合物は、インビボで活性化合物に変換される化合物のプロドラッグを含む。例えば、化合物は、(例えば、極性基のエステル化によって)細胞の透過性を高めるように改変され得て、それから、細胞酵素によって、活性の薬剤を生産するように変換され得る。プロドラッグとして荷電または反応部位をマスクする方法は、当業者に知られている(例えば、P. Korgsgaard - Larsen and H. Bundgaard, A Textbook of Drug Design and Development, Reading U.K., Harwood Academic Publishers, 1991を参照)。

30

#### 【 0 0 4 8 】

用語「プロドラッグ」は、例えば血中での加水分解によって、インビボで急速に転換されて上記式の親化合物を生じる化合物を指し、例えば、T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium SeriesおよびEdward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987を参照し、その両方とも、本明細書中に参照により援用される。米国特許番号6,680,299も参照。例示的なプロドラッグは、インビボで、対象によって、本明細書に記載の化合物の活性を有する活性の薬物に代謝されるプロドラッグを含み、ここでプロドラッグは、アルコールまたはカルボン酸基のエステル(そのような基が化合物に存在するならば)；アミン基またはカルボン酸基のアミド(そのような基が化合物に存在するならば)；アミン基のウレタン(そのような基が化合物に存在するならば)；アルコール基のアセタールまたはケタール(そのような基が化合物に存在するならば)；アミン基のイミンまたはN-マンニッヒ塩基(そのような基が化合物に存在するならば)；または、カルボニル基のシップ塩基、

40

50

オキシム、アセタール、エノールエステル、オキサゾリジン、またはチアゾリジン（そのような基が化合物に存在するならば）であり、例えば、米国特許番号 6,680,324 および米国特許番号 6,680,322 に記載される。

#### 【 0 0 4 9 】

本明細書において用いられる用語「薬学的に許容できるプロドラッグ」（および同様の用語）は、確実な医学的判断の範囲内であり、過度の毒性、炎症、アレルギー反応などを伴わずにヒトおよび／または他の動物の組織と接触する使用に適切であり、合理的な危険／利益比に見合い、そしてそれらの使用目的に効果的な、本発明の化合物のプロドラッグ、ならびに、可能な場合は本発明の化合物の双性イオン性形態を指す。

#### 【 0 0 5 0 】

本発明の化合物は、当技術分野で知られている方法によって合成され得る。一部の実施態様では、化合物 1 および化合物 2 のような化合物は、酸性反応培地中で、過剰なシアノ酸、例えば、シアノ酸ナトリウムを用いてフェニルアラニノールまたは APC から合成され得る。

#### 【 0 0 5 1 】

本発明の別態様は、本発明の化合物を含む組成物、例えば、剤形に関する。一部の実施態様では、組成物は、本発明の化合物および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物である。一部の実施態様では、剤形は、経口剤形、例えば、錠剤またはカプセル、例えば、即時放出剤形である。

#### 【 0 0 5 2 】

一部の実施態様では、剤形は、中に含まれる本発明の化合物の少なくとも 85%、例えば、少なくとも 85%、90%、95%、96%、97%、98%、または 99% を、対象への錠剤の投与後 15 分未満の期間内に放出する即時放出錠剤である。

#### 【 0 0 5 3 】

即時放出製剤を含む本発明の化合物の製剤は、従来の技術を用いて、経口投与に適切な単位投与形態、例えば、充填カプセル、圧縮錠剤またはカプレット、または経口投与に適切な他の剤形に加工され得る。記載されるように調製される即時放出剤形は、事前に選択された間隔にわたって化合物の治療的レベルを達成および維持するように、経口投与に適合され得る。特定の実施態様では、本明細書に記載の即時放出剤形は、円形、長円形、長橢円柱形、または多角形を含む任意の所望の形状およびサイズの固形経口剤形を含んでよい。1 つのそのような実施態様では、即時放出剤形の表面は、平面、円形、凹面形、または凸面形であつてよい。

#### 【 0 0 5 4 】

特に、即時放出製剤が錠剤として調製される場合は、即時放出錠剤は、化合物の相対的大きなパーセンテージおよび絶対量を含み、したがって、大量の液体または液体／固体懸濁液を摂取する必要性を置き換えることによって、患者のコンプライアンスおよび利便性を改善することが期待される。本明細書に記載の 1 つまたは複数の即時放出錠剤は、治療的に効果的な投与量の化合物を相対的に短期間で対象に提供するために、例えば近い間隔で、経口摂取によって投与され得る。

#### 【 0 0 5 5 】

所望または必要な場合は、即時放出剤形の外側表面は、当技術分野で知られている材料および方法を用いて、例えば、カラーコートまたは水分バリア層によってコーティングされてよい。

#### 【 0 0 5 6 】

一部の実施態様では、本発明の一態様は、式 I の化合物の経口送達のための即時放出圧縮錠剤に関し、錠剤は、

錠剤の約 90 ~ 98 重量 % の量の式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩；

錠剤の約 1 ~ 5 重量 % の量の少なくとも 1 つの結合剤；および

錠剤の約 0.1 ~ 2 重量 % の量の少なくとも 1 つの潤滑剤；を含み、

ここで錠剤は、中に含まれる式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩の少なくとも

10

20

30

40

50

85%を、対象への錠剤の投与後15分未満の期間内に放出する。

#### 【0057】

一実施態様では、錠剤は、

錠剤の約91～95重量%の量の式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩；

錠剤の約2～3重量%の量の少なくとも1つの結合剤；

錠剤の約0.1～1重量%の量の少なくとも1つの潤滑剤；および

任意選択で、錠剤の約3～4重量%の量のコスメティックフィルムコート；を含み、

ここで錠剤は、中に含まれる式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩の少なくとも85%を、対象への錠剤の投与後15分未満の期間内に放出する。

#### 【0058】

10

一実施態様では、錠剤は、

錠剤の約93.22重量%の量の式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩；

錠剤の約2.87重量%の量の少なくとも1つの結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース）；

錠剤の約0.52重量%の量の少なくとも1つの潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）；および

任意選択で、錠剤の約3～4重量%の量のコスメティックフィルムコート（例えば、Opadry（登録商標）II yellow）；を含み、

ここで錠剤は、中に含まれる式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩の少なくとも85%を、対象への錠剤の投与後15分未満の期間内に放出する。

20

#### 【0059】

本発明は、さらに、式Iの化合物の即時放出経口剤形に関し、経口剤形は、

経口剤形の約90～98重量%の量の式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩；

経口剤形の約1～5重量%の量の少なくとも1つの結合剤；および

経口剤形の約0.1～2重量%の量の少なくとも1つの潤滑剤；を含み、

ここで経口剤形は、中に含まれる式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩の少なくとも85%を、対象への経口剤形の投与後15分未満の期間内に放出する。

#### 【0060】

30

本明細書において提供される製剤および単位投与形態は、式Iの化合物、ならびに、薬学的に許容できる塩、水和物、異性体（式Iの化合物の互変異性体、溶媒和物および複合体を含む）の即時放出を達成するために使用され得る。

#### 【0061】

一部の実施態様では、錠剤は、中に含まれる式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩の少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%を、対象への錠剤の投与後15分未満、例えば、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、または5分未満の期間内に放出する。一部の実施態様では、錠剤は、中に含まれる式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩の少なくとも95%、96%、97%、98%、または99%を、対象への錠剤の投与後30分未満の期間内に放出する。

#### 【0062】

40

特定の実施態様では、錠剤は、崩壊剤を含まない。本明細書において用いられる用語「崩壊剤」は、水性環境中の錠剤の解体を促進するために錠剤に添加される薬剤を指す。本発明の錠剤は、崩壊よりむしろ分解する点で有利がある。本発明では、製剤中の崩壊剤の存在は、式Iの化合物の放出を実際に遅くさせ得る。

#### 【0063】

特定の実施態様では、式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩は、錠剤の約90重量%、90.5重量%、91重量%、91.5重量%、92重量%、92.5重量%、93重量%、93.5重量%、94重量%、94.5重量%、95重量%、95.5重量%、96重量%、96.5重量%、97重量%、97.5重量%、または98重量%の量またはその中の任意の値または範囲で存在する。特定の実施態様では、式Iの化合物または

50

その薬学的に許容できる塩は、約90%～約98%、約92%～約98%、約94%～約98%、約96%～約98%、約90%～約92%、約90%～約94%、約90%～約96%、約92%～約94%、約92%～約96%、または約94%～約96%の量で存在する。

#### 【0064】

特定の実施態様では、少なくとも1つの結合剤は、錠剤の約1重量%、1.5重量%、2重量%、2.5重量%、3重量%、3.5重量%、4重量%、4.5重量%、または5重量%の量またはその中の任意の値または範囲で存在する。特定の実施態様では、少なくとも1つの結合剤は、約1%～約5%、約2%～約5%、約3%～約5%、約4%～約5%、約1%～約2%、約1%～約3%、約1%～約4%、約2%～約3%、約2%～約4%、または約3%～約4%の量で存在する。錠剤は、少なくとも1つの結合剤、例えば、1、2、3、4、5またはそれよりも多くの結合剤を含んでよい。10

#### 【0065】

特定の実施態様では、少なくとも1つの結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルセルロース、ポビドン、コポビドン、アルファ化澱粉、デキストリン、ゼラチン、マルトデキストリン、澱粉、ゼイン、アカシア、アルギン酸、カルボマー（架橋したポリアクリレート類）、ポリメタクリレート類、カルボキシメチルセルロースナトリウム、グーガム、水素化植物油（1型）、メチルセルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、およびアルギン酸ナトリウムまたはそれらの任意の組み合わせの少なくとも1つから選択される。一部の実施態様では、少なくとも1つの結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロースである。20

#### 【0066】

特定の実施態様では、少なくとも1つの潤滑剤は、錠剤の約0.1重量%、0.2重量%、0.3重量%、0.4重量%、0.5重量%、0.6重量%、0.7重量%、0.8重量%、0.9重量%、1.0重量%、1.1重量%、1.2重量%、1.3重量%、1.4重量%、1.5重量%、1.6重量%、1.7重量%、1.8重量%、1.9重量%、または2.0重量%の量またはその中の任意の値または範囲で存在する。特定の実施態様では、少なくとも1つの潤滑剤は、約0.1%～約2.0%、約0.5%～約2.0%、約1.0%～約2.0%、約1.5%～約2.0%、約0.1%～約0.5%、約0.1%～約1.0%、約0.1%～約1.5%、約0.5%～約1.0%、約0.5%～約1.5%、または約1.0%～約1.5%の量で存在する。錠剤は、少なくとも1つの潤滑剤、例えば、1、2、3、4、5またはそれよりも多くの潤滑剤を含んでよい。即時放出製剤がタブレット剤形として提供される場合は、さらにより少ない潤滑剤レベルが、打錠中に「パッファ（puff er）」システムを使用することによって達成され得る。そのようなシステムは、当技術分野で知られていて、市販されて、製剤全体よりむしろパンチおよびダイ（die）表面に潤滑剤を直接適用する。30

#### 【0067】

特定の実施態様では、少なくとも1つの潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、水素化ヒマシ油、水素化植物油、軽油、ステアリン酸マグネシウム、鉛油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、およびステアリン酸亜鉛またはそれらの任意の組み合わせの少なくとも1つから選択される。一部の実施態様では、少なくとも1つの潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウムである。他の実施態様では、ステアリン酸マグネシウムは、1つまたは複数の他の潤滑剤または界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムと組み合わせて用いられ得る。特に、ステアリン酸マグネシウムの潜在的な疎水性特性を克服するために必要ならば、ステアリン酸マグネシウムを用いる場合、ラウリル硫酸ナトリウムが含まれてもよい（Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2000)）。40

10

20

30

40

50

**【 0 0 6 8 】**

一部の実施態様では、少なくとも 1 つの結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロースである。一部の実施態様では、少なくとも 1 つの潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウムである。一部の実施態様では、少なくとも 1 つの結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロースであり、少なくとも 1 つの潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

**【 0 0 6 9 】**

特定の実施態様では、錠剤はコーティングされる。コーティングは、制限されずに、カラーオーバーコートであってよい。

**【 0 0 7 0 】**

一部の実施態様では、式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩は、化合物の塩酸塩である。

10

**【 0 0 7 1 】**

錠剤は、即時放出に適切であり、中に含まれる式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩の少なくとも 85 % の放出を、対象への錠剤の投与後 15 分未満の期間内に可能にする、任意の形状であってよい。一部の実施態様では、錠剤は、迅速な溶解を促進するために表面積対容積比を最大化する。一部の実施態様では、錠剤は、長橢円形状である。

**【 0 0 7 2 】**

錠剤は、単位投与形態としての投与に適切な任意の量の式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含んでよい。一部の実施態様では、錠剤は、約 1 mg ~ 約 1000 mg の薬物またはその中の任意の範囲または値、例えば、約 10 mg ~ 約 500 mg、例えば、約 37.5 mg、約 75 mg、約 150 mg、または約 300 mg を含む。

20

**【 0 0 7 3 】**

有効量の 1 つまたは複数の本明細書に記載の剤形を投与することにより、A P C による治療に適している状態を治療するための方法が本明細書において開示される。例えば、本剤形は、睡眠発作、脱力発作、過剰な日中の眠気、薬物依存、性機能障害、疲労、線維筋痛、注意欠陥 / 多動性障害、下肢静止不能症候群、鬱病、双極性障害、または肥満に関する治療を必要とする対象を治療するために、または、それを必要とする対象において禁煙を促進するために、投与され得る。例えば、米国特許番号 8,232,315; 8,440,715; 8,552,060; 8,623,913; 8,729,120; 8,741,950; 8,895,609; 8,927,602; 9,226,910; および 9,359,290; および米国公開番号 2012/0004300 および 2015/0018414 を参照し；それぞれ、治療されるべき障害に関してその全体で参照により援用される。

30

**【 0 0 7 4 】**

ドーパミントランスポーター (D A T) および 2 アドレナリン受容体に関して同様の親和性を有する本発明の化合物（実施例 2 における結合プロファイルを参照）は、認知促進剤として、および、心的外傷後ストレス障害 (P T S D) のための治療として有用であり得る。特に、D A T におけるドーパミン (D A) の再取り込みを阻害するメチルフェニデート (R i t a l i n , C o n c e r t a ) のような化合物は、注意欠陥多動性障害 (A D H D) のような注意および認識の障害において有効であることが示されている。D A シグナリングの増大は、創造的思考および注意の中心を増大させ得る。加えて、D A T における再取り込みの阻害は、ノルエピネフリン (N E) の再取り込みも阻害し得て、N E シグナリングを増大させ得る。N E は、2 アドレナリン受容体に関する高い親和性を有し、2 受容体における活性は、前頭前皮質 (P F C) の遅延関連の発火 (d e l a y - r e l a t e d f i r i n g ) を強化して、P F C 機能を改善することが示されている。したがって、本発明の化合物は、損なわれた注意、注意的処理 (a t t e n t i o n a l p r o c e s s i n g ) 、認識、または実行機能に関わる障害 (A D H D、双極性鬱病、大鬱病障害、統合失調性感情障害、および P T S D のような精神状態を含む) を治療するために；および、神経学的状態、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、全ての形態の認知症、および多発性硬化症において、有用であり得る。したがって、本発明の 1 つ

40

50

の態様は、それを必要とする対象において、認知促進効果を誘導する方法に関し、本発明の化合物を対象へ投与するステップを含む。

#### 【 0 0 7 5 】

上述の認知促進効果に加えて、ドーパミントランスポーター（D A T）および 2 アドレナリン受容体に関して同様の親和性を有する本発明の化合物は、P T S Dと関連する睡眠関連障害および悪夢を治療するために有用であり得る。プラゾシン（P r a z o c i n）は、P T S Dの症候を治療するために用いられている 1 受容体拮抗薬である。本発明の化合物は、アドレナリン作用性自己受容体におけるそれらの同様の活性に基づくP T S Dの症候を治療するのに有用であり得る。2 受容体における活性は、扁桃体の情動反応を害し得て、P F Cにおける発火の強化と組み合わせると、P T S Dにおける高い実行機能および減少した情動反応性をもたらし得る。したがって、本発明の別態様は、それを必要とする対象において、P T S Dと関連する睡眠関連障害および / または悪夢を治療する方法に関し、本発明の化合物を対象に投与するステップを含む。

#### 【 0 0 7 6 】

本明細書に開示される剤形は、例えば、別個にパッケージされた、複数の即時放出錠剤またはカプセルを含むコンテナーを含むキットとして提供されてもよく、その錠剤またはカプセルは、ホイルエンベロープまたはプリスター・パック内に個々にパッケージされ得る。錠剤またはカプセルは、乾燥剤または水が入るのを防ぐための他の材料を有するまたは有さない多構造内にパッケージされ得る。使用説明書の材料または手段、例えばプリントラベルが、例えば、事前に選択された期間にわたって連続しておよび / または事前に選択された間隔で、それらの投与に関して含められてもよく、事前に選択された期間、インビポで所望のレベルの化合物を生じさせて、事前に選択された条件を治療する。

#### 【 0 0 7 7 】

約 1 ~ 約 2 0 0 0 m g の本発明の化合物またはその薬学的に許容できる塩の毎日の投与量が、本明細書に開示される治療的結果を達成するために投与され得る。例えば、約 1 0 ~ 1 0 0 0 m g 、例えば、約 2 0 ~ 5 0 0 m g の毎日の用量が、単一または分割された投与量で投与される。一部の実施態様では、毎日の投与量は、約 0 . 0 1 ~ 約 1 5 0 m g / k g 体重、例えば、約 0 . 2 ~ 約 1 8 m g / k g 体重であつてよい。

#### 【 0 0 7 8 】

本発明の一実施態様では、本発明の化合物は、障害を治療するために必要に応じて対象に投与される。化合物は、連続的または間欠的に投与され得る。一実施態様では、化合物は、1 日に 1 回よりも多く、例えば、1 日あたり 2 、 3 、または 4 回、または、1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、または 7 日ごとに 1 回、対象に投与される。別の実施態様では、化合物は、1 週間にたった 1 回、例えば、2 週間ごとにたった 1 回、1 ヶ月に 1 回、2 ヶ月ごとに 1 回、3 ヶ月ごとに 1 回、4 ヶ月ごとに 1 回、5 ヶ月ごとに 1 回、6 ヶ月ごとに 1 回、またはそれよりも長い期間に 1 回、対象に投与される。さらなる実施態様では、化合物は、2 以上の異なるスケジュールを用いて、例えば、初めはより頻繁に（例えば特定のレベルまで築き上げるために、例えば、1 日に 1 回またはそれよりも多く）、それから、より低い頻度で（例えば、1 週間に 1 回またはそれよりも少なく）投与される。他の実施態様では、化合物は、任意の断続的な投与レジメンによって投与され得る。1 つの例では、化合物は、せいぜい 3 日ごと、4 日ごと、5 日ごと、6 日ごと、7 日ごと、8 日ごと、9 日ごと、または 1 0 日ごと、またはそれよりも長い期間に 1 回投与され得る。投与は、1 、 2 、 3 、または 4 週間、または、1 、 2 、または 3 ヶ月間、またはそれよりも長く、続けてよい。任意選択で、休止期間後、化合物は同一または異なるスケジュールの下で投与され得る。休止期間は、対象に対する化合物の薬力学的效果により、1 、 2 、 3 、または 4 週間、またはそれよりも長くてよい。別の実施態様では、化合物は、特定のレベルまで築き上げるために投与されてよく、それから、一定レベルに維持されてよく、それから尾を引く用量に維持されてよい。

#### 【 0 0 7 9 】

本発明の一態様では、本発明の化合物は、さらなる治療的薬剤と同時に対象に送達される

10

20

30

40

50

。さらなる治療的薬剤は、化合物と同一の組成物において、または別個の組成物において送達され得る。さらなる治療的薬剤は、化合物と比較して異なるスケジュールで、または異なる経路によって、対象に送達されてよい。さらなる治療的薬剤は、対象に利益を提供する任意の薬剤であってよい。さらなる薬剤は、制限されずに、刺激剤、抗・精神病剤、抗・抑制剤、神経障害のための薬剤、および化学療法剤を含む。同一期間中に投与され得る1つの治療的薬剤は、Jazz Pharmaceuticalsによって市販されるXyrem（登録商標）であり、睡眠発作および脱力発作を治療するために用いられる。米国特許番号8,952,062および9,050,302を参照。

#### 【0080】

本発明は、研究ならびに獣医および医療用途における使用を見いだす。適切な対象は、一般に哺乳類対象である。本明細書において用いられる用語「哺乳類」は、制限されないが、ヒト、非ヒト霊長類、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ウサギ、齧歯類（例えば、ラットまたはマウス）などを含む。ヒト対象は、新生児、幼児、青年、成人および老人対象を含む。

10

#### 【0081】

特定の実施態様では、対象は、APCを用いた治療に適している障害を有するヒト対象である。他の実施態様では、本発明の方法において用いられる対象は、APCを用いた治療に適している障害の動物モデルである。

#### 【0082】

対象は、本発明の方法を「必要とする」、例えば、本発明の方法の治療的効果を必要とする対象であってよい。例えば、対象は、APCを用いた治療に適している障害を経験している、APCを用いた治療に適している障害を有する疑いがある、および／または、APCを用いた治療に適している障害を経験することが予期される対象であってよく、本発明の方法および組成物は、治療的および／または予防的治療に用いられる。

20

#### 【0083】

本発明は、以下の非限定的な実施例においてより詳細に説明される。

#### 【実施例】

#### 【0084】

##### 実施例1

##### 化合物2の合成

30

APC（15.0 g）およびシアン酸ナトリウム（6.4 g）を、塩化メチレン（150 mL）中に懸濁して、氷浴中で冷却した。メタンスルホン酸（10.6 mL）を、45分の期間にわたって反応混合物中に液滴添加した。氷浴を除去して、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応は完了せず、反応混合物を氷浴中で冷却した後に、過剰量のシアン酸ナトリウム（4.2 g）およびメタンスルホン酸（4.2 mL）を添加した。さらに6時間室温で攪拌した後、反応混合物を氷浴中で冷却して、反応混合物の酸性pHを、10%水酸化ナトリウム水を添加することによって約9のpHに調節した。有機相を分離して、塩水で洗浄して、それから、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、フィルター濾過して、所望の産物が白い固体（5.7 g）として生じるまで濃縮した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 2.49 - 2.51 (1H, m), 2.62 (1H, dd, J = 3.9, 5.9 Hz), 3.10 (1H, m), 3.32 (3H, s, br), 3.82 (1H, dd, J = 6.5, 5.4 Hz), 3.90 (1H, dd, J = 10.5, 5.1 Hz), 7.06 - 7.32 (7H, m)。

40

#### 【0085】

上記の手順において得られた遊離塩基をメタノール（20 mL）中に溶解させて、イソプロピノール（5.8 mL）中の4.5N塩化水素溶液を混合物中に添加して、混合物を冷蔵庫内に置いた。白い沈殿物を濾過によって回収して、アセトンの後にエチルエーテルを用いて洗浄した。乾燥後、産物重量5.9 g (90.2%)。m.p. (uncorr.) : 199.1 ~ 199.2 °C。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 2.89 (1H, dd, J = 12.9, 9.5 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 13.5

50

, 5 . 2 H z ) , 3 . 3 8 ( 1 H , s , b r ) , 3 . 9 8 ( 1 H , d d , J = 1 1 . 5  
, 6 . 0 H z ) , 4 . 2 0 ( 1 H , d d , J = 1 1 . 7 , 2 . 1 H z ) , 7 . 1 4 - 7  
. 3 7 ( 7 H , m ) , 8 . 4 6 ( 3 H , s , b r ) , 9 . 7 6 ( 1 H , s ) 。元素分析：  
計算 ( C a l c u l a t e d ) C 4 8 . 2 7 % , H 5 . 8 9 % , N 1 5 . 3 5 % ; 檢  
出 ( F o u n d ) C 4 8 . 3 6 % , H 5 . 8 2 % , N 1 5 . 1 8 % ; C 4 8 . 5 0  
% , H 5 . 8 6 % , N 1 5 . 3 9 % 。

#### 【 0 0 8 6 】

##### 実施例 2

###### 結合プロファイルの特性化

化合物 2 を、 A P C と比較した薬理学的活性に関して試験した。8 個の結合アッセイを行なって、ドーパミントランスポーター ( D A T ) 、ノルエピネフリントランスポーター ( N E T ) 、セロトニン ( 5 - H T ) トランスポーター ( S E R T ) 、 2 A アドレナリン受容体 ( 2 A ) 、 2 C アドレナリン受容体 ( 2 C ) 、 D 2 S ドーパミン受容体 ( D 2 S ) 、 D 2 L ドーパミン受容体 ( D 2 L ) 、および小胞モノアミントランスポーター ( V M A T 2 ) に対する結合を含む、それぞれの化合物に関する結合プロファイルを提供した。放射性標識リガンドを用いた競合結合アッセイを、それぞれの化合物を 1 0 μ M で用いて行なった。それぞれの標的に関する放射性リガンドは以下のとおりであった： D A T - B T C P 、 N E T - プロトリップチリン、 S E R T - イミプラミン、 2 A - ヨヒンビン、 2 C - ヨヒンビン、 D 2 S - 7 - O H - D P A T 、 D 2 L - ブタクラモール、 V M A T 2 - テトラベナジン。受容体およびトランスポーターの元は、細胞膜画分から調製された。

#### 【 0 0 8 7 】

結果を表 1 に示す。 A P C および化合物 2 の結合プロファイルの類似性は、類似する生物学的活性を示す。

表 1 : 結合プロファイル

化合物	それぞれのトランスポーターまたは受容体標的ににおける結合の阻害 (%)							
	α2A	α2C	D2S	D2L	NET	DAT	SERT	VMAT2
A P C	16.5	7.4	18.7	-3.4	6.2	81.4	4.0	12.0
化合物 2	28.0	52.1	11.8	-5.5	2.7	80.6	3.4	-1.0

#### 【 0 0 8 8 】

前述は本発明の例示であり、その限定と解釈されるべきでない。本発明は、以下の特許請求の範囲によって定義されて、特許請求の範囲の等価物はその中に含まれる。本明細書において引用される、全ての刊行物、特許出願、特許、特許公報、および任意の他の参考文献は、その参考文献が示される文章および / または段落と関連する教示のために、それらの全体で参照により援用される。

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20
C 0 7 C 275/60 (2006.01)	C 0 7 C 275/60

アイルランド国 13, ダブリン ターンベリー スクエア 6

## (72)発明者 カーター ローレンス パトリック

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94304, パロ アルト ポーター ドライブ 3180

審査官 三上 晶子

## (56)参考文献

特表2017-512211(JP,A)  
 特表2012-531405(JP,A)  
 特表2008-518921(JP,A)  
 特表2013-533253(JP,A)  
 特表2008-545795(JP,A)  
 特表2008-546778(JP,A)  
 特表2013-531008(JP,A)  
 特表2016-532679(JP,A)  
 特表2016-512531(JP,A)  
 特表2013-510142(JP,A)  
 特表2012-530779(JP,A)

## (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 C 2 7 5 / 6 0  
 A 6 1 K 9 / 2 0  
 A 6 1 K 9 / 4 8  
 A 6 1 P 2 5 / 0 0  
 A 6 1 P 2 5 / 2 8  
 A 6 1 P 2 5 / 2 4  
 A 6 1 P 2 5 / 1 8  
 A 6 1 P 2 5 / 1 6  
 A 6 1 P 2 5 / 3 0  
 A 6 1 P 1 5 / 1 0  
 A 6 1 P 3 / 0 2  
 A 6 1 P 3 / 0 4  
 A 6 1 P 2 9 / 0 0  
 A 6 1 P 4 3 / 0 0  
 A 6 1 K 3 1 / 2 7  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )