

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-509104

(P2015-509104A)

(43) 公表日 平成27年3月26日 (2015. 3. 26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/396 (2006. 01)	A 6 1 K 31/396	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/20 (2006. 01)	A 6 1 K 9/20	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/48 (2006. 01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 P 25/22 (2006. 01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/00 (2006. 01)	A 6 1 P 25/00 1 0 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 57 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-553849 (P2014-553849)	(71) 出願人	514191221
(86) (22) 出願日	平成25年1月26日 (2013. 1. 26)		クロ コンサルティング リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成26年9月25日 (2014. 9. 25)		英国領バージン諸島 トルトラ ロード
(86) 国際出願番号	PCT/IB2013/050681		タウン ビー. オー. ボックス 1 4 6
(87) 国際公開番号	W02013/111117		トリデント チャンバーズ
(87) 国際公開日	平成25年8月1日 (2013. 8. 1)	(71) 出願人	514207728
(31) 優先権主張番号	61/591, 176		ニナ エヌ. マクホバ
(32) 優先日	平成24年1月26日 (2012. 1. 26)		ロシア連邦 1 0 9 6 5 1 モスクワ バ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		タイスクイ プロエズド 5 アプト. 1
			8 8
		(71) 出願人	514207740
			ベラ ワイ. ペトウクホバ
			ロシア連邦 1 2 7 4 8 6 モスクワ ベ
			スクドニコブスクイ ブルブ. 5 7 - 1
			アプト. 1 0
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経変性障害を治療するためのジアジリジン

(57) 【要約】

本発明は、式Iの化合物、これらの化合物の精神障害及び神経障害、特に様々な病因のうつ病及び精神病の治療のための使用に関する。精神障害及び神経障害の治療のために提供される化合物は、一般式Iにより表されるもの、又はそれらの医薬として許容し得る塩、水和物などのそれらの溶媒和物、及びそのような化合物を含有する医薬組成物である：(式中、R、R'、R''、Yは、本明細書に定義されたものである。)。

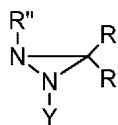
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

精神障害及び神経障害を治療するための、式Iの化合物、又はそれらの医薬として許容し得る誘導体、互変異性体、立体異性体、立体異性体混合物、多形体、プロドラッグ、代謝産物、塩若しくは溶媒和物、並びに、そのような化合物を含有する医薬組成物の使用であって、

【化 1】



10

(式中：

R及びR'は、互いに独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環式アルキル、ヘテロアリールアルキル、COR¹、COOR¹、CONHR¹、CON(R¹)₂、OR¹、NR¹R²、N(R¹)₂、SR¹、NR¹-SO₂-R²、NR¹-SO₂-NR²R³、NR¹-CO-NR²R³、-SO-R¹、-SO₂-R¹、-SO₂-NR¹R²、-NR¹COR²、-OCO-NR¹R²、-NR¹-COOR²、-O-COO-R¹、-CSR¹、-C(S)NR¹R²、-SR¹から選択され、

ここで、R及びR'の各員は、任意に置換されており、

R¹、R²、R³は、独立して、水素、ヒドロキシ、オキシ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環式アルキル、ヘテロアリールアルキルから選択され、ここでR¹、R²、R³の各員は、任意に置換されており、

20

同じ炭素に結合したR及びR'は、それらが結合した炭素と一緒に、任意に不飽和であることができる、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレンから選択された環を形成することができ、ここで言及されたシクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレンは任意に置換され、該シクロアルキレン又はヘテロシクロアルキレンは、別の環と縮合されてよく、

R及びR''又はR'及びR''は、それらが結合した炭素原子及び窒素原子と一緒に、任意に不飽和であることができるヘテロシクロアルキレン、ヘテロアリールから選択された環を形成することができ、ここで言及されたヘテロシクロアルキレン、ヘテロアリールは任意に置換され、該ヘテロシクロアルキレンは、別の環と縮合されてよく、

30

Yは、水素、ハロゲン又は水素の任意の同位体であり、好ましくは水素であり、

R''は、互いに独立して、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノ、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環式アルキル、ヘテロアリールアルキル、COR¹、COOR¹、CONR¹R²、OR¹、-SO-R¹、-SO₂-R¹、-SO₂-NR¹R²、-C(O)O-NR¹R²、-C(S)NR¹R²から選択され、

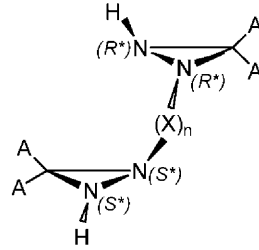
R''は、水素、フッ素又は重水素ではなく、

ここでR''の各員は、任意に置換されている。))

40

但し、一般式Iの化合物は、PCT/IB2011/054304、WO 2012/042502 A1に開示されたもの、すなわち下記一般式を有するメソ化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、水和物などのそれらの溶媒和物ではないことを条件とし：

【化 2】



(式中、nは、2～12の整数であり、

10

Aは、(C1-C10)アルキル、(C2-C10)アルケニル、(C2-C10)アルキニル、アリール、(C3-C10)シクロアルキル、(C3-C10)ヘテロシクロアルキル、(C1-C10)アルコキシ、アミノ、CO₂(C1-C10)アルキル、CO(C1-C10)アルキル(アリール)、(C1-C10)アルキルアミノ、CO(C1-C10)アルキル(ヘテロアリールアリール)から選択され、ここでRは、ハロ、ヒドロキシ、オキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、(C1-C10)アルキル、(C2-C10)アルケニル、(C2-C10)アルキニル、(C3-C10)シクロアルキル、(C3-C10)ヘテロシクロアルキル、(C1-C10)アルコキシ、アミノ、CO₂(C1-C10)アルキル、CO(C1-C10)アルキル(アリール)、(C1-C10)アルキルアミノから選択された1個以上の置換基により任意に置換されてよい、又は

同じ炭素に結合した2個のA置換基は、それらが結合した炭素と一緒に、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、(C1-C10)アルキル、(C2-C10)アルケニル、(C2-C10)アルキニル、(C3-C10)シクロアルキル、アリールにより任意に置換され得る、(C3-C10)シクロアルキレン、(C3-C10)ヘテロシクロアルキレンから選択された環を形成することができ、

20

Xは、CZ₂-Y'であり、ここでZは、独立して、H、ハロ、シアノ、任意に置換された(C1-C10)アルキル、任意に置換された(C2-C10)アルケニル、任意に置換された(C2-C10)アルキニル、任意に置換された(C3-C10)シクロアルキルから選択され、

Y'は、単結合、CZ₂、O、S、NH、N((C1-C10)アルキル)から選択される。)、

並びに、但し、一般式Iの化合物は、1-[2-(3,3-ジメチルジアジリジン-1-イル)エチル]-3,3-ジメチルジアジリジンではないことを条件とし、

並びに、但し、一般式Iの化合物は、R.G. Koastyanovsky, G.V. Shustov, O.G. Nabiev, S.N. Denisenko, S.A. Sukhanova, E.F. Lavretskayaの文献Khim-Pharm. J., 1986, 20, 671(Koastyanovsky RG, Shustov GV, Nabiev OG, Denisenko SN, Sukhanova SA, Lavretskaya E. F., 「官能基置換されたジアジリジン及びビスジアジリジンの合成及び向精神活性(Synthesis and psychotropic activity of functionally substituted diaziridines and bisdiaziridines)」, Pharm Chem J 1986, 20, 385-388)に説明された化合物、すなわち、1-メチルジアジリジン-3,3-ジカルボン酸3,3-ジメチル、1-メチル-3-{[(1R)-1-フェニルエチル]カルバモイル}ジアジリジン-3-カルボン酸メチル、1,6-ジアザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-5-カルボン酸メチル、N-メチル-1,6-ジアザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-5-カルボキサミド及び{2-[3,3-ビス(トリフルオロメチル)ジアジリジン-1-イル]エチル}ジメチルアザニウムクロリドではないことを条件とし、

30

並びに、但し、一般式Iの化合物は、C.J. Paget、及びC.S. Davisの文献、J. Med. Chem., 1964, 7, 626に説明された化合物、すなわち：3-ベンジル-1,3-ジメチルジアジリジン、1,3-ジメチル-3-フェニルジアジリジン、1-メチル-3-フェニルジアジリジンではないことを条件とする、前記使用。

40

【請求項 2】

請求項 1 記載の化合物の医薬として許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項 3】

請求項 1 記載の化合物、及び1種以上の医薬として許容し得る賦形剤を含有する、医薬組成物。

【請求項 4】

50

前記組成物が、錠剤又はカプセル剤を含む、請求項1～3記載の医薬組成物。

【請求項5】

様々な病因の精神病性障害及び精神障害の治療のための、請求項1～3記載の医薬組成物。

【請求項6】

不安症障害、適応障害、摂食障害、人格障害、気分障害、身体表現性障害、人格障害、睡眠障害、睡眠異常症、精神病性障害、摂食障害、身体表現性障害、解離性障害、性的障害、性機能障害、性同一性障害、衝動障害、身体表現性障害、気分障害、摂食障害、衝動制御障害の治療のための、請求項1～3記載の医薬組成物。

【請求項7】

急性ストレス障害、特定されない(unspecified)適応障害、不安症を伴う適応障害、抑うつ気分を伴う適応障害、行動の混乱を伴う適応障害、不安症と抑うつ気分の混合を伴う適応障害、感情と行動の混合した混乱を伴う適応障害、パニック障害の既往歴のない広場恐怖症、拒食症、神経性無食欲症、反社会的人格障害、医学的状态に起因した不安症障害、不安症障害、回避性人格障害、双極性障害、完全寛解した双極性I型障害、部分寛解した双極性I型障害、軽度双極性I型障害、中等度双極性I型障害、精神病性の特徴を伴う重度の双極性I型障害、精神病性の特徴を伴わない重度の双極性I型障害、双極性II型障害、身体醜形障害、境界性人格障害、呼吸関連睡眠障害、短期精神病性障害、神経性過食症、大麻化合物耽溺、日周期リズム睡眠障害、転換性障害、気分循環性障害、小児期障害、認知障害、妄想性障害、依存性人格障害、離人性障害、様々な病因のうつ病、特にメランコリー型うつ病、治療抵抗性うつ病、重度うつ病、及び精神病性うつ病、解離性健忘、解離性障害、解離性遁走、解離性同一性障害、性交疼痛症、睡眠異常症、別の障害に関連した睡眠異常症、気分変調性障害、摂食障害、露出症、医学的状态に起因する女性性交疼痛症、医学的状态に起因する女性の性的欲求低下障害、女性オルガスム障害、女性性的興奮障害、フェチシズム、摩擦愛好症、青年期又は成人の性同一性障害、小児の性同一性障害、性同一性障害、全般性不安障害、演技性人格障害、性的欲求低下障害、心気症、衝動制御障害、不眠症、別の障害に関連した不眠症、間欠性爆発性障害、窃盗癖、不安定又は悲嘆気分、完全寛解の大うつ病性障害、部分寛解の大うつ病性障害、医学的状态に起因した男性の性交疼痛症、男性の勃起障害、医学的状态に起因した男性の勃起障害、医学的状态に起因した男性の性的欲求低下障害、男性オルガスム障害、医学的状态に起因した気分障害、自己愛性人格障害、発作性睡眠、悪夢障害、強迫性障害、強迫性人格障害、医学的状态に起因したその他の女性の性機能障害、医学的状态に起因したその他の男性の性機能障害、心理的因子及び医学的状态の両方に関連した疼痛性障害、心理的特徴に関連した疼痛性障害、広場恐怖症を伴うパニック障害、広場恐怖症を伴わないパニック障害、パラノイア様人格障害、性的倒錯、パラソムニア、病的賭博、小児性愛、人格障害、外傷後ストレス障害、早漏、月経前うつ病、原発性過眠症、原発性不眠症、様々な病因の精神病、特にアルコール精神病、循環精神病、退行期精神病、認知症に関連した精神病、アルツハイマー病に関連した精神病、器質性脳障害に関連した精神病、及び薬剤誘発性精神病、妄想を伴う医学的状态に起因した精神病性障害、幻覚を伴う医学的状态に起因した精神病性障害、放火狂、統合失調性感情障害、分裂病質人格障害、緊張型統合失調症、破瓜型統合失調症、妄想型統合失調症、残遺型統合失調症、鑑別不能型統合失調症、統合失調症様障害、統合失調症性人格障害、性嫌悪障害、性的障害、性機能障害、性的マゾヒズム、性的サディズム、共有精神病性障害、過眠症型の医学的状态に起因した睡眠障害、不眠症型の医学的状态に起因した睡眠障害、混合型の医学的状态に起因した睡眠障害、パラソムニア型の医学的状态に起因した睡眠障害、夜驚症、夢中遊行症、対人恐怖症、身体化障害、身体表現性障害、特定恐怖症、物質関連障害、服装倒錯性フェチシズム、抜毛癖、鑑別不能型身体表現性障害、自殺念慮、自殺、意欲なし(unmotivation)、腔瘻、窃視症の治療のための、請求項1～3記載の医薬組成物。

【請求項8】

様々な病因のうつ病、特にメランコリー型うつ病、治療抵抗性うつ病、重度うつ病、及

10

20

30

40

50

び精神病性うつ病の治療のための、請求項1～3記載の医薬組成物。

【請求項9】

様々な病因の精神病、特にアルコール精神病、循環精神病、退行期精神病、認知症に関連した精神病、アルツハイマー病に関連した精神病、器質性脳障害に関連した精神病、及び薬剤誘発性精神病の治療のための、請求項1～3記載の医薬組成物。

【請求項10】

様々な病因の神経障害の治療のための、請求項1～3記載の医薬組成物。

【請求項11】

重量感覚喪失、後天性てんかん様失語症、急性播種性脳脊髄炎、副腎白質ジストロフィー、脳梁無発育、失認症、アイカルディ症候群、静坐不能、アレキサンダー病、エイリアンハンド症候群、対側知覚症、アルパース病、交互性片麻痺、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、無脳症、アンジェルマン症候群、血管腫症、無酸素症、失語症、失行症、クモ膜嚢胞、クモ膜炎、アーノルド・キアリ奇形、動静脈奇形、毛細血管拡張性運動失調、注意欠陥多動性障害、聴覚処理障害、自律神経機能障害、背痛、バッチェット病、ベル麻痺、良性本態性眼瞼けいれん、良性頭蓋内高血圧、両側性前頭頭頂多少脳回、ピンスワンガー病、眼瞼けいれん、ブロッホ・サルツバーガー症候群、腕神経叢損傷、脳膿瘍、脳傷害、脳損傷、脳腫瘍、ブラウン・セカール症候群、キャナバン病、手根管症候群、カウザルギー、中枢性疼痛症候群、中心性橋髄鞘融解症、中心核ミオパシー、頭部障害、脳動脈瘤、脳動脈硬化症、脳萎縮症、脳性巨人症、脳性麻痺、脳血管炎、頸部脊髄狭窄、シャルコー・マリー・トゥース病、キアリ奇形、舞蹈病、慢性疲労症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)、慢性疼痛、コフィン・ローリー症候群、昏睡、複合性局所疼痛症候群、圧迫性ニューロパシー、先天性顔面神経対麻痺、大脳皮質基底核変性症、頭部動脈炎、頭蓋骨癒合症、クロイツフェルト・ヤコブ病、累積外傷性障害、クッシング症候群、巨大細胞性封入体症(CIBD)、サイトメガロウイルス感染症、ダンディ・ウォーカー症候群、ドーソン病、ドゥモルシエ症候群、デジェリン・クルムプケ麻痺、デジェリン・ソッタス病、睡眠相後退症候群、認知症、皮膚筋炎、発達性協調運動障害、糖尿病性ニューロパチー、広汎性硬化症、ドラベ症候群、自律神経異常症、計算力障害、書字障害、失読症、失調症、エンブティセラ症候群、脳炎、脳瘤、脳三叉神経領域血管腫症、遺糞症、てんかん、エルブ麻痺、肢端紅痛症、本態性振戦、ファブリー病、ファール病、失神、家族性痙性麻痺、熱性発作、フィッシャー症候群、フリードライヒ運動失調、線維筋痛、フォヴィーユ症候群、ゴーシェ病、ゲルストマン症候群、巨細胞性動脈炎、巨細胞性封入体病、グロボイド細胞大脳白質萎縮症、異所性灰白質、ギランバレー症候群、HTLV-1関連脊髄症、ハレルフォルデン・スパッツ病、頭部外傷、頭痛、片側顔面けいれん、遺伝性痙性対麻痺、遺伝性多発神経炎性失調、耳帯状疱疹、帯状疱疹、平山症候群、全前脳症、ハンチントン舞蹈病、水無脳症、水頭症、副腎皮質機能亢進症、低酸素症、免疫媒介性脳脊髄炎、封入体性筋炎、色素失調症、乳児型フィタン酸蓄積症、乳児レフスム病、點頭てんかん、炎症ミオパシー、頭蓋内嚢胞、頭蓋内高血圧、ジュベール症候群、カラク症候群、キーンズ・セイアー症候群、ケネディ病、キンスブルン症候群、クリッペル・ファイル症候群、クラッペ病、クーゲルバーグ・ウェランダー病、クーラー病、ラフォラ病、ランバート・イートン筋無力症候群、ランドー・クレフナー症候群、外側髄症(ワレンベルグ)症候群、学習障害、リー病、レノックス・ガストー症候群、レッシュ・ナイハン症候群、大脳白質萎縮症、レヴィー小体認知症、脳回欠損、閉じ込め症候群、ルー・ゲーリック病、腰部椎間板症、腰部脊柱管狭窄症、ライム病、マチャド・ジョセフ病、巨大脳髄症、大視症、巨大脳症、メルカーソン・ローゼンタール症候群、メニエール病、髄膜炎、メンケス病、異染性白質萎縮症、小頭症、小視症、片頭痛、ミラーフィッシャー症候群、微細脳卒中(一過性虚血発作)、音恐怖症(misophonía)、ミトコンドリアミオパシー、メビウス症候群、単肢筋萎縮症、運動ニューロン疾患、運動能力障害、モヤモヤ病、ムコ多糖症、多発梗塞性認知症、多病巣性運動ニューロパチー、多発性硬化症、多系統萎縮症、筋ジストロフィー、筋痛性脳脊髄炎、重症筋無力症、髄鞘破壊性びまん性硬化症、幼児のミオクロノス脳症、ミオクロノス、ミオパシー、筋細管性ミオパシー、先天性筋硬直症、発作性

10

20

30

40

50

睡眠、神経線維腫症、神経遮断薬性悪性症候群、AIDSの神経学的兆候、狼瘡の神経学的後遺症、神経ミオトニー、神経セロイドリポフスチン症、神経細胞移動障害、ニーマン・ピック病、非24時間睡眠覚醒症候群、非言語的学習障害、オサリバン・マクレオド症候群、後頭神経痛、潜在性脊椎閉鎖不全、大田原症候群、オリーブ橋小脳萎縮症、眼球クロース・ミオクロース症候群、視神経炎、起立性低血圧症、使い過ぎ症候群、反復視、知覚異常、パーキンソン病、先天性パラミオトニア、傍腫瘍性障害、発作(paroxysmal attack)、バリー・ロンベルク症候群、ペリツェウス・メルツバッハー病、周期性四肢麻痺、末梢性ニューロパチー、持続性植物状態、広汎性発達障害、光くしゃみ反射、フィタン酸蓄積症、ピック病、圧迫神経(pinched nerve)、下垂体腫瘍、ポリオ、多矮小脳回症、多発性筋炎、穿孔脳症、ポリオ後症候群、疱疹後神経痛(PHN)、感染後脳脊髄炎、起立性低血圧、プラダー・ヴィリ症候群、原発性側索硬化症、プリオン病、進行性顔面片側萎縮症、進行性多病巣性白質脳症、進行性核上麻痺、偽脳腫瘍、狂犬病、I型ラムゼイ・ハント症候群、II型ラムゼイ・ハント症候群、III型ラムゼイ・ハント症候群、ラスムッセン脳炎、反射性神経血管ジストロフィー、レフサム病、反復運動過多損傷、下肢静止不能症候群、レトロウイルス-関連脊髄症、レット症候群、ライエ症候群、律動性運動障害、ロンベルグ症候群、聖ヴィトス舞蹈病、サンドホフ病、統合失調症、シルダー病、裂脳症、感覚統合障害、中隔視神経異形成症、乳幼児揺さぶられ症候群、带状疱疹、シャイ・ドレーガー症候群、シェーグレン症候群、睡眠時無呼吸、睡眠病、スナチエーション(snatiation)、ソトス症候群、痙性、脊椎披裂、脊髄損傷、脊髄腫瘍、脊髄性筋萎縮症、脊髄小脳失調、スティール・リチャードソン・オルスゼフスキー症候群、スティッフ・パーソン症候群、脳卒中、スタージ・ウェーバー症候群、亜急性硬化性全脳炎、皮質下動脈硬化性脳症、表在性シデローシス、シデナム舞蹈病、失神、共感覚、脊髄空洞症、足根管症候群、遅発性異常運動症、遅発性ディスフレニア、ターロブ嚢胞、テイ・サックス病、側頭動脈炎、破傷風、脊髄係留症候群、トムゼン病、胸郭出口症候群、疼痛性チック、トッド麻痺、トゥレット症候群、中毒性脳症、一過性虚血発作、伝達性海綿状脳症、横断性脊髄炎、外傷性脳損傷、振戦、三叉神経痛、熱帯性痙性不全対麻痺、トリパノソーマ症、結節硬化症、ヒッペル・リンドウ病(VHL)、ビリウス脳脊髄炎(VE)、ワレンベルク症状群、ウェルドニッヒ・ホフマン病、ウェスト症候群、むち打ち症、ウィリアムズ症候群、ウィルソン病、ツェルヴェーガー症候群の治療のための、請求項1~3記載の医薬組成物。

10

20

【請求項12】

HIV又はAIDSの治療のために潜在的に有用な、請求項1~3記載の医薬組成物。

30

【請求項13】

アルツハイマー病の治療のための、請求項1~3記載の医薬組成物。

【請求項14】

パーキンソン病の治療のための、請求項1~3記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2012年1月26日に出願された、米国特許仮出願第61/591,176号の優先権を主張しており、この仮出願の内容は、その全体が引用により本明細書中に組み込まれている。

40

【0002】

(発明の背景)

本発明は、式Iの化合物、それらの医薬として許容し得る塩、それらを含む医薬組成物、精神障害、特に様々なうつ病の治療のためのそれらの使用、並びにそれらの調製方法に関する。

【背景技術】

【0003】

神経障害は、身体の神経系の障害である。脳、脊髄における、又はそれらへと繋がる若

50

しくはそれらから繋がる神経における構造的、生化学的又は電氣的異常は、麻痺、筋力低下、協調運動不全、感覚喪失、発作、錯乱、疼痛及び意識レベル変容などの症状を生じ得る。多くの認識された神経障害が存在し、その一部はかなり一般的であるが、多くは稀である。これらは、神経学的実験により明らかにされ、且つ神経学及び臨床神経心理学の専門内で研究及び治療され得る。介入は、予防的方策、生活スタイルの変更、理学療法若しくは他の療法、神経リハビリテーション、疼痛管理、薬物治療、又は神経外科医により執刀される手術を含む。世界保健機関(WHO)は、2006年に、神経障害とそれらの後遺症は、世界規模で10億人をも冒していると推定し、且つ関連した機能障害及び苦悩の一因となる主要要因として健康格差及び社会的烙印／差別を確定した[http://www.who.int/mental_health/neurology/neurodiso/en/index.html]。精神障害又は精神疾患は、一般に苦痛(disstress)又は機能障害に関連している心理的又は行動的パターンであり、これは、通常の発達又は個人の素養の一部とはみなされない。そのような障害は、感情的成分、行動的成分、認知的成分又は知覚的成分の組合せにより定義され、これらは、多くは社会的状況において、脳又は神経系の特定の機能又は領域に関連し得る。精神衛生状態の認識及び理解は、時間と共に文化を超えて変化しており、定義、評価及び分類においては依然ばらつきが存在するが、標準の指針となる判定基準が広範に使用されている。殆どの国において1/3を超える人が、自身の人生のいずれかの時点での問題点は、1種以上の精神障害の一般型の診断基準に合致することを報告している。

10

【0004】

精神障害の原因は多様であり、一部症例においては不明であり、且つ理論は、様々な分野からの知見を組み込み得る。介助(service)は、精神科病院において又は地域社会においてを基本とし、並びに評価は、精神科医、臨床心理学者、時には精神医学ソーシャルワーカーにより、様々な方法を用いるが、多くは観察と問診に頼り、実行される。臨床治療は、様々な精神衛生の専門家により提供される。社会的介入、ピアサポート(peer support)及び自助のように、心理療法及び精神病の薬物治療は、2つの主要な治療の選択肢である。少数の症例においては、法律が許す限りは、強制拘禁又は強制治療が行われる。烙印及び差別が、精神障害に関連した(又は、精神障害を有するという診断若しくは判定に関連した)苦悩及び機能障害に加わり、これは理解の増大と社会的排除への挑戦を試みる、様々な社会的運動に繋がっている。

20

【0005】

多くの精神障害の主要な選択肢は、精神病の薬物治療であり、いくつかの主なグループが存在する。抗うつ薬は、臨床的うつ病に加え、時には不安症及び様々な他の障害の治療に使用される。抗不安薬(鎮静薬を含む)は、不安障害及び不眠症などの関連する問題に使用される。気分安定薬は、主に双極性障害において使用される。抗精神病薬は、精神病性障害について、特に統合失調症の陽性症状について、及びまた増しつつあるのは様々な他の障害について使用される。精神刺激薬は、一般に使用され、特にADHDについて使用される。

30

【0006】

これらの薬物群には異なる通名があるが、実際に適応とされる障害にはかなり重複があり、且つ薬物治療の承認適応症外の使用もされている。薬物治療の有害作用及びそれらへの執着(adherence)の問題点が存在し、且つ製薬業界の批判及び専門家の対立する関心も存在する[WebMD Inc (2005年7月1日)。「精神衛生：精神疾患の種類(Mental Health: Types of Mental Illness)」、<http://www.webmd.com/mental-health/mental-health-types-illness>より2007年4月19日検索]。

40

従って、様々な病因の精神障害及び神経障害の治療のための薬物の新規クラスを設計し且つ開発するというある種の必要性が存在する。

【発明の概要】

【0007】

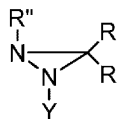
(発明の概要)

本発明は、式Iの化合物、精神障害及び神経障害、特に様々な病因のうつ病及び精神病

50

を治療するためのこれらの化合物の使用に関する。精神障害及び神経障害の治療のために提供された化合物は、一般式I、又は、それらの医薬として許容し得る誘導体、互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、多形体、プロドラッグ、代謝産物、塩若しくは溶媒和物、並びにそのような化合物を含有する医薬組成物により表され：

【化1】



10

(式中：

R及びR'は、互いに独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環式アルキル、ヘテロアリールアルキル、COR¹、COOR¹、CONHR¹、CON(R¹)₂、OR¹、NR¹R²、N(R¹)₂、SR¹、NR¹-SO₂-R²、NR¹-SO₂-NR²R³、NR¹-CO-NR²R³、-SO-R¹、-SO₂-R¹、-SO₂-NR¹R²、-NR¹COR²、-OCO-NR¹R²、-NR¹-COOR²、-O-COO-R¹、-CSR¹、-C(S)NR¹R²、-SR¹から選択され、

ここで、R及びR'の各員は、任意に置換されており、

【0008】

R¹、R²、R³は、独立して、水素、ヒドロキシ、オキシ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環式アルキル、ヘテロアリールアルキルから選択され、ここでR¹、R²、R³の各員は、任意に置換されており、

20

同じ炭素に結合したR及びR'は、それらが結合した炭素と一緒に、任意に不飽和であることができる、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレンから選択された環を形成することができ、ここで言及されたシクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレンは任意に置換され、該シクロアルキレン又はヘテロシクロアルキレンは、別の環と縮合されてよく、

R及びR''又はR'及びR''は、それらが結合した炭素原子及び窒素原子と一緒に、任意に不飽和であることができるヘテロシクロアルキレン、ヘテロアリールから選択された環を形成することができ、ここで言及されたヘテロシクロアルキレン、ヘテロアリールは任意に置換され、該ヘテロシクロアルキレンは、別の環と縮合されてよく、

30

【0009】

Yは、水素、ハロゲン又は水素の任意の同位体であり、好ましくは水素であり、

R''は、互いに独立して、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノ、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環式アルキル、ヘテロアリールアルキル、COR¹、COOR¹、CONR¹R²、OR¹、-SO-R¹、-SO₂-R¹、-SO₂-NR¹R²、-C(O)O-NR¹R²、-C(S)NR¹R²から選択され、

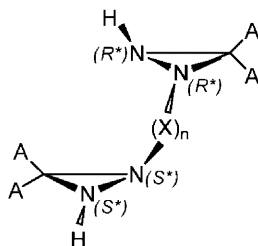
R''は、水素、フッ素又は重水素ではなく、

40

ここでR''の各員は、任意に置換されている。)、

但し、一般式Iの化合物は、PCT/IB2011/054304、WO 2012/042502 A1に開示されたもの、すなわち下記一般式を有するメソ化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、水和物などのそれらの溶媒和物ではないことを条件としている：

【化 2】



(式中、nは、2～12の整数であり、

10

Aは、(C1-C10)アルキル、(C2-C10)アルケニル、(C2-C10)アルキニル、アリール、(C3-C10)シクロアルキル、(C3-C10)ヘテロシクロアルキル、(C1-C10)アルコキシ、アミノ、CO₂(C1-C10)アルキル、CO(C1-C10)アルキル(アリール)、(C1-C10)アルキルアミノ、CO(C1-C10)アルキル(ヘテロアリールアリール)から選択され、ここでRは、ハロ、ヒドロキシ、オキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、(C1-C10)アルキル、(C2-C10)アルケニル、(C2-C10)アルキニル、(C3-C10)シクロアルキル、(C3-C10)ヘテロシクロアルキル、(C1-C10)アルコキシ、アミノ、CO₂(C1-C10)アルキル、CO(C1-C10)アルキル(アリール)、(C1-C10)アルキルアミノから選択された1個以上の置換基により任意に置換されてよい、又は

同じ炭素に結合した2個のA置換基は、それらが結合した炭素と一緒に、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、(C1-C10)アルキル、(C2-C10)アルケニル、(C2-C10)アルキニル、(C3-C10)シクロアルキル、アリールにより任意に置換され得る、(C3-C10)シクロアルキレン、(C3-C10)ヘテロシクロアルキレンから選択された環を形成することができ、

20

Xは、CZ₂-Y'であり、ここでZは、独立して、H、ハロ、シアノ、任意に置換された(C1-C10)アルキル、任意に置換された(C2-C10)アルケニル、任意に置換された(C2-C10)アルキニル、任意に置換された(C3-C10)シクロアルキルから選択され、

Y'は、単結合、CZ₂、O、S、NH、N((C1-C10)アルキル)から選択される。)。

【0010】

メソ化合物又はメソ異性体は、そのうちの少なくとも2つは光学活性である立体異性体のセットの非光学活性のメンバーである。これは、2種以上の立体異性体(キラル中心)を含むにもかかわらず、化合物は、キラルではないことを意味する。

30

【0011】

それに加えて(And with)、一般式Iの化合物は、1-[2-(3,3-ジメチルジアジリジン-1-イル)エチル]-3,3-ジメチルジアジリジンではない。

【0012】

それに加えて、但し、一般式Iの化合物は、R.G. Koastyanovsky, G.V. Shustov, O.G. Nabiev, S.N. Denisenko, S.A. Sukhanova, E.F. Lavretskayaの文献、Khim-Pharm. J., 1986, 20, 671(Kostyanovsky RG, Shustov GV, Nabiev OG, Denisenko SN, Sukhanova SA, Lavretskaya E. F., 「官能基置換されたジアジリジン及びビスジアジリジンの合成及び向精神活性(Synthesis and psychotropic activity of functionally substituted diaziridines and bisdiaziridines)」, Pharm Chem J 1986, 20, 385-388.)に説明された化合物：すなわち、1-メチルジアジリジン-3,3-ジカルボン酸3,3-ジメチル、1-メチル-3-{[(1R)-1-フェニルエチル]カルバモイル}ジアジリジン-3-カルボン酸メチル、1,6-ジアザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-5-カルボン酸メチル、N-メチル-1,6-ジアザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-5-カルボキサミド及び{2-[3,3-ビス(トリフルオロメチル)ジアジリジン-1-イル]エチル}ジメチルアザニウムクロリドではないことを条件とする。

40

【0013】

それに加えて、但し、一般式Iの化合物は、C.J. Paget、及びC.S. Davisの文献、J. Med. Chem., 1964, 7, 626に説明された化合物、すなわち：3-ベンジル-1,3-ジメチルジアジリジン、1,3-ジメチル-3-フェニルジアジリジン、1-メチル-3-フェニルジアジリジンで

50

はないことを条件とする。

【0014】

式Iの化合物は、既知の抗うつ薬に匹敵する、高い抗うつ活性及び神経保護活性を示す。これらは、既知の抗うつ薬と比べ、低い急性及び慢性毒性を有し、内部パラメータ、血液学的パラメータ及び生化学的パラメータのいずれにも病理学的変化を生じず、従って長期適用される。

【0015】

化合物Iの新規クラスは、標準の抗うつ薬に抵抗性である患者を含む、標準の神経保護薬による療法に抵抗性である患者の治療のために、それらを使用する恩恵をもたらす。

【0016】

本発明はまた、不安障害、適応障害、摂食障害、人格障害、気分障害、身体表現性障害、人格障害、睡眠障害、睡眠異常症、精神病性障害、摂食障害、身体表現性障害、解離性障害、性的障害、性機能障害、性同一性障害、衝動障害、身体表現性障害、気分障害、摂食障害、衝動制御障害を含む、様々な病因の精神病性障害及び精神障害に関する。式Iの化合物はまた、急性ストレス障害、特定されない(unspecified)適応障害、不安症を伴う適応障害、抑うつ気分を伴う適応障害、行動の混乱を伴う適応障害、不安症と抑うつ気分の混合を伴う適応障害、感情と行動の混合した混乱を伴う適応障害、パニック障害の既往歴のない広場恐怖症、拒食症、神経性無食欲症、反社会的な人格障害、医学的状态に起因した不安症障害、不安症障害、回避性人格障害、双極性障害、完全寛解した双極性I型障害、部分寛解した双極性I型障害、軽度双極性I型障害、中等度双極性I型障害、精神病性の
特徴を伴う重度の双極性I型障害、精神病性の特徴を伴わない重度の双極性I型障害、双極性II型障害、身体醜形障害、境界性人格障害、呼吸関連睡眠障害、短期精神病性障害、神経性過食症、大麻化合物耽溺、日周期リズム睡眠障害、転換性障害、気分循環性障害、小児期障害、認知障害、妄想性障害、依存性人格障害、離人性障害、様々な病因のうつ病、特にメランコリー型うつ病、治療抵抗性うつ病、重度うつ病、及び精神病性うつ病、解離性健忘、解離性障害、解離性遁走、解離性同一性障害、性交疼痛症、睡眠異常症、別の障害に関連した睡眠異常症、気分変動性障害、摂食障害、露出症、医学的状态に起因する女性性交疼痛症、医学的状态に起因する女性の性的欲求低下障害、女性オルガスム障害、女性性的興奮障害、フェチシズム、摩擦愛好症、青年期又は成人の性同一性障害、小児の性同一性障害、性同一性障害、全般性不安障害、演技性人格障害、性的欲求低下障害、心気症、衝動制御障害、不眠症、別の障害に関連した不眠症、間欠性爆発性障害、窃盗癖、不安定又は悲嘆気分、完全寛解の大うつ病性障害、部分寛解の大うつ病性障害、医学的状态に起因した男性の性交疼痛症、男性の勃起障害、医学的状态に起因した男性の勃起障害、医学的状态に起因した男性の性的欲求低下障害、男性オルガスム障害、医学的状态に起因した気分障害、自己愛性人格障害、発作性睡眠、悪夢障害、強迫性障害、強迫性人格障害、医学的状态に起因したその他の女性の性機能障害、医学的状态に起因したその他の男性の性機能障害、心理的因子及び医学的状态の両方に関連した疼痛性障害、心理的特徴に関連した疼痛性障害、広場恐怖症を伴うパニック障害、広場恐怖症を伴わないパニック障害、パラノイア様人格障害、性的倒錯、パラソムニア、病的賭博、小児性愛、人格障害、外傷後ストレス障害、早漏、月経前うつ病、原発性過眠症、原発性不眠症、様々な病因の精神病、特にアルコール精神病、循環精神病、退行期精神病、認知症に関連した精神病、アルツハイマー病に関連した精神病、器質性脳障害に関連した精神病、及び薬剤誘発性精神病、妄想を伴う医学的状态に起因した精神病性障害、幻覚を伴う医学的状态に起因した精神病性障害、放火狂、統合失調性感情障害、分裂病質人格障害、緊張型統合失調症、破瓜型統合失調症、妄想型統合失調症、残遺型統合失調症、鑑別不能型統合失調症、統合失調症様障害、統合失調症性人格障害、性嫌悪障害、性的障害、性機能障害、性的マゾヒズム、性的サディズム、共有精神病性障害、過眠症型の医学的状态に起因した睡眠障害、不眠症型の医学的状态に起因した睡眠障害、混合型の医学的状态に起因した睡眠障害、パラソムニア型の医学的状态に起因した睡眠障害、夜驚症、夢中遊行症、対人恐怖症、身体化障害、身体表現性障害、特定恐怖症、物質関連障害、服装倒錯性フェチシズム、抜毛癖、鑑

10

20

30

40

50

別不能型身体表現性障害、自殺念慮、自殺、意欲なし(unmotivation)、癱瘓、窃視症の治療にも使用することができる。

【0017】

式Iの化合物はまた、様々な病因の神経障害の治療にも関連している。例えば、重量感覚喪失、後天性てんかん様失語症、急性播種性脳脊髄炎、副腎白質ジストロフィー、脳梁無発育、失認症、アイカルディ症候群、静坐不能、アレキサンダー病、エイリアンハンド症候群、対側知覚症、アルパース病、交互性片麻痺、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、無脳症、アンジェルマン症候群、血管腫症、無酸素症、失語症、失行症、クモ膜嚢胞、クモ膜炎、アーノルド・キアリ奇形、動静脈奇形、毛細血管拡張性運動失調、注意欠陥多動性障害、聴覚処理障害、自律神経機能障害、背痛、バッチェン病、ベーチェット病、ベル麻痺、良性本態性眼瞼けいれん、良性頭蓋内高血圧、両側性前頭頭頂多少脳回、ビンスワンガー病、眼瞼けいれん、ブロッホ・サルツバーガー症候群、腕神経叢損傷、脳膿瘍、脳傷害、脳損傷、脳腫瘍、ブラウン・セカール症候群、キャナバン病、手根管症候群、カウザルギー、中枢性疼痛症候群、中心性橋髄鞘融解症、中心核ミオパシー、頭部障害、脳動脈瘤、脳動脈硬化症、脳萎縮症、脳性巨人症、脳性麻痺、脳血管炎、頸部脊髄狭窄、シャルコー・マリー・トゥース病、キアリ奇形、舞蹈病、慢性疲労症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)、慢性疼痛、コフィン・ローリー症候群、昏睡、複合性局所疼痛症候群、圧迫性ニューロパシー、先天性顔面神経対麻痺、大脳皮質基底核変性症、頭部動脈炎、頭蓋骨癒合症、クロイツフェルト・ヤコブ病、累積外傷性障害、クッシング症候群、巨大細胞性封入体症(CIBD)、サイトメガロウイルス感染症、ダンディ・ウォーカー症候群、ドーソン病、ドゥモルシエ症候群、デジェリン・クルムプケ麻痺、デジェリン・ソッタス病、睡眠相後退症候群、認知症、皮膚筋炎、発達性協調運動障害、糖尿病性ニューロパチー、広汎性硬化症、ドラベ症候群、自律神経異常症、計算力障害、書字障害、失読症、失調症、エンプティセラ症候群、脳炎、脳瘤、脳三叉神経領域血管腫症、遺糞症、てんかん、エルブ麻痺、肢端紅痛症、本態性振戦、ファブリー病、ファール病、失神、家族性痙性麻痺、熱性発作、フィッシャー症候群、フリードライヒ運動失調、線維筋痛、フォヴィーユ症候群、ゴーシェ病、ゲルストマン症候群、巨細胞性動脈炎、巨細胞性封入体病、グロボイド細胞大脳白質萎縮症、異所性灰白質、ギランバレー症候群、HTLV-1関連脊髄症、ハレルフォルデン・スパッツ病、頭部外傷、頭痛、片側顔面けいれん、遺伝性痙性対麻痺、遺伝性多発神経炎性失調、耳帯状疱疹、帯状疱疹、平山症候群、全前脳症、ハンチントン舞蹈病、水無脳症、水頭症、副腎皮質機能亢進症、低酸素症、免疫媒介性脳脊髄炎、封入体性筋炎、色素失調症、乳児型フィタン酸蓄積症、乳児レフス病、點頭てんかん、炎症性ミオパシー、頭蓋内嚢胞、頭蓋内高血圧、ジュベール症候群、カラク症候群、キーンズ・セイアー症候群、ケネディ病、キンスブルン症候群、クリッペル・ファイル症候群、クラッペ病、クーゲルバーク・ウェランダー病、クーラー病、ラフォラ病、ランバート・イートン筋無力症候群、ランドー・クレフナー症候群、外側髄症(ワレンベルグ)症候群、学習障害、リー病、レノックス・ガストー症候群、レッシュ・ナイハン症候群、大脳白質萎縮症、レヴィー小体認知症、脳回欠損、閉じ込め症候群、ルー・ゲーリック病、腰部椎間板症、腰部脊柱管狭窄症、ライム病、マチャド・ジョセフ病、巨大脳髄症、大視症、巨大脳症、メルカーソン・ローゼンタール症候群、メニエール病、髄膜炎、メンケス病、異染性白質萎縮症、小頭症、小視症、片頭痛、ミラーフィッシャー症候群、微細脳卒中(一過性虚血発作)、音恐怖症(misophonía)、ミトコンドリアミオパシー、メビウス症候群、単肢筋萎縮症、運動ニューロン疾患、運動能力障害、モヤモヤ病、ムコ多糖症、多発梗塞性認知症、多病巣性運動ニューロパチー、多発性硬化症、多系統萎縮症、筋ジストロフィー、筋痛性脳脊髄炎、重症筋無力症、髄鞘破壊性びまん性硬化症、幼児のミオクロノス脳症、ミオクロノス、ミオパシー、筋細管性ミオパシー、先天性筋硬直症、発作性睡眠、神経線維腫症、神経遮断薬性悪性症候群、AIDSの神経学的兆候、狼瘡の神経学的後遺症、神経ミオトニー、神経セロイドリポフスチン症、神経細胞移動障害、ニーマン・ピック病、非24時間睡眠覚醒症候群、非言語的学習障害、オサリバン・マクレオド症候群、後頭神経痛、潜在性脊椎閉鎖不全、大田原症候群、オリブ橋小脳萎縮症、眼球クロノス・ミ

10

20

30

40

50

オクローヌス症候群、視神経炎、起立性低血圧症、使い過ぎ症候群、反復視、知覚異常、パーキンソン病、先天性パラミオトニア、傍腫瘍性障害、発作(paroxysmal attack)、パリー・ロンベルク症候群、ペリツェウス・メルツバッハー病、周期性四肢麻痺、末梢性ニューロパチー、持続性植物状態、広汎性発達障害、光くしゃみ反射、フィタン酸蓄積症、ピック病、圧迫神経(pinched nerve)、下垂体腫瘍、ポリオ、多矮小脳回症、多発性筋炎、穿孔脳症、ポリオ後症候群、疱疹後神経痛(PHN)、感染後脳脊髄炎、起立性低血圧、プラダー・ヴィリ症候群、原発性側索硬化症、プリオン病、進行性顔面片側萎縮症、進行性多病巣性白質脳症、進行性核上麻痺、偽脳腫瘍、狂犬病、I型ラムゼイ・ハント症候群、II型ラムゼイ・ハント症候群、III型ラムゼイ・ハント症候群、ラスムッセン脳炎、反射性神経血管ジストロフィー、レフサム病、反復運動過多損傷、下肢静止不能症候群、レトロウイルス-関連脊髄症、レット症候群、ライエ症候群、律動性運動障害、ロンベルグ症候群、聖ヴィトス舞踏病、サンドホフ病、統合失調症、シルダー病、裂脳症、感覚統合障害、中隔視神経異形成症、乳幼児揺さぶられ症候群、帯状疱疹、シャイ・ドレーガー症候群、シェーグレン症候群、睡眠時無呼吸、睡眠病、スナチエーション(snatiation)、ソトス症候群、痙性、脊椎披裂、脊髄損傷、脊髄腫瘍、脊髄性筋萎縮症、脊髄小脳失調、スティール・リチャードソン・オルスゼフスキー症候群、スティッフ・パーソン症候群、脳卒中、スタージ・ウェーバー症候群、亜急性硬化性全脳炎、皮質下動脈硬化性脳症、表在性シデローシス、シデナム舞踏病、失神、共感覚、脊髄空洞症、足根管症候群、遅発性異常運動症、遅発性ディスフレニア、ターロブ嚢胞、テイ・サックス病、側頭動脈炎、破傷風、脊髄係留症候群、トムゼン病、胸郭出口症候群、疼痛性チック、トッド麻痺、トゥレット症候群、中毒性脳症、一過性虚血発作、伝達性海綿状脳症、横断性脊髄炎、外傷性脳損傷、振戦、三叉神経痛、熱帯性痙性不全対麻痺、トリパノソーマ症、結節硬化症、ヒッペル・リンドウ病(VHL)、ピリウスク脳脊髄炎(VE)、ワレンベルク症状群、ウェルドニッヒ・ホフマン病、ウェスト症候群、むち打ち症、ウィリアムズ症候群、ウィルソン病、ツェルヴェーガー症候群。

10

20

【0018】

複雑な多工程手順を使用し、多くの既知の神経保護薬が、調製されている。更に既知の薬物治療は、様々な病因の多種多様な神経学的状態又は精神状態の治療において常に有効ではない。薬物治療の有害作用及びそれへの執着の問題点が存在し得る[WebMD Inc (2005年7月1日)。「精神衛生：精神疾患の種類(Mental Health: Types of Mental Illness)」
、<http://www.webmd.com/mental-health/mental-health-types-illness>より2007年4月19日検索]。

30

【0019】

従って、様々な病因の精神障害及び神経障害の治療のための薬物の新規クラスを設計し且つ開発するというある種の必要性が存在する。

本発明は、神経学的状態及び精神状態を治療するための式Iの化合物に関する。本発明はまた、式Iの化合物の調製方法にも関する。

【図面の簡単な説明】

【0020】

(図面の簡単な説明)

【図1】図1は、X線回折により決定された実施例9の化合物の構造である。

【図2】図2は、化合物7の¹H NMR-スペクトルである。

【図3】図3は、化合物9の¹H NMR-スペクトルである。

【発明を実施するための形態】

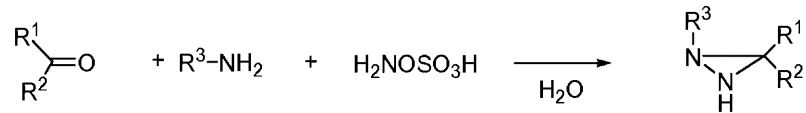
【0021】

(発明の詳細な説明)

式Iの化合物の合成は、単純且つ簡便な一工程手順を利用し、実行することができる。第一の合成法は、スキーム1に表している：

40

【化3】



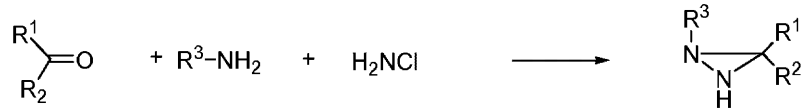
スキーム1

スキーム1

【0022】

第二の合成法は、スキーム2に表している：

【化4】



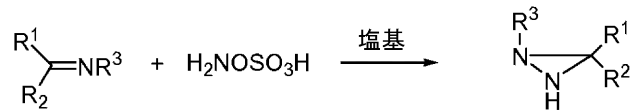
スキーム2

スキーム2

【0023】

第三の合成法は、スキーム3に表している：

【化5】



スキーム3

スキーム3

【0024】

第四の合成法は、スキーム4に表している：

【化6】



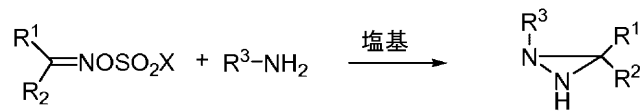
スキーム4

スキーム4

【0025】

第五の合成法は、スキーム5に表している：

【化7】

X=H, Alk, Ar, (NO₂)₃C₆H₂, COMes

スキーム5

スキーム5

【0026】

下記の式Iの化合物は、スキーム1又は2を使用し、調製することができる。これらの好ましい式Iの化合物の例は、以下であるが、これらに限定されるものではない：

- 3,3-ジプロピル-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
- 3-イソプロピル-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
- 3,3-ジブチル-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、

10

20

30

40

50

3-イソブチル-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3,3-ジペンチル-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3,3-ジヘキシル-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3,3-ジヘプチル-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3,3-ジオクチル-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3,3-ジノニル-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3,3-ジデシル-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン。

【0027】

下記の式Iの化合物の調製の例は、本発明を例示している。これらの好ましい式Iの化合物の例は、以下であるが、これらに限定されるものではない：

10

3,3-ジ(2-アミノエチル)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3,3-ジ(2-ヒドロキシエチル)-1-エチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3,3-ジ(2-(メチルアミノ)エチル)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3-(2-(エチルアミノ)エチル)-1-エチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3,3-ジ(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3,3-ジ(2-(ジエチルアミノ)エチル)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3,3-ジ(2-メトキシエチル)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3,3-ジ(2-エトキシエチル)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3,3-ジ(3-アミノプロピル)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3,3-ジ(3-ヒドロキシプロピル)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン。

20

【0028】

下記の式Iの化合物の調製の例は、本発明を例示している。これらの好ましい式Iの化合物の例は、以下であるが、これらに限定されるものではない：

3-メチル-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3-エチル-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3-プロピル-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3-ブチル-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3-ペンチル-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3-ヘキシル-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3-ヘプチル-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3-オクチル-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3-ノニル-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3-デシル-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン。

30

【0029】

下記の式Iの化合物の調製の例は、本発明を例示している。これらの好ましい式Iの化合物の例は、以下であるが、これらに限定されるものではない：

3-(フェニルメチル)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3-(1-フェニルエチル)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3-(2-アミノエチル)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3-(2-(2-メチルフェニル)エチル)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3-(2-(3-メチルフェニル)エチル)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3-(2-(4-メチルフェニル)エチル)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3-(2-(2-エチルフェニル)エチル)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3-(2-(3-エチルフェニル)エチル)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3-(2-(4-エチルフェニル)エチル)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン。

40

【0030】

下記の式Iの化合物の調製の例は、本発明を例示している。これらの好ましい式Iの化合物の例は、以下であるが、これらに限定されるものではない：

3,3-ヘキサメチレン-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、

50

3,3-オクタメチレン-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3,3-(1-メチルペンタメチレン)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3,3-(1-アザペンタメチレン)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3,3-(2-アザペンタメチレン)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3,3-(3-アザペンタメチレン)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3,3-(1-オキサペンタメチレン)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3,3-(2-オキサペンタメチレン)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3,3-(2-エチルペンタメチレン)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン、
 3,3-(3-エチルペンタメチレン)-1-メチル-1,2-ジアザシクロプロパン。

【0031】

10

下記の式Iの化合物の調製の例は、本発明を例示している。これらの好ましい式Iの化合物の例は、以下であるが、これらに限定されるものではない：

2,2,5-トリメチル-1,3,6-トリアザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、
 5-メチル-2-フェニル-1,3,6-トリアザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、
 4-{5-メチル-1,3,6-トリアザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル}フェノール、
 3,5-ジメチル-2-フェニル-1,3,6-トリアザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、
 5-メチル-2-(チオフェン-2-イル)-1,3,6-トリアザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、
 2-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1,3,6-トリアザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、
 2-{5-メチル-1,3,6-トリアザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル}フェノール、
 2-(2,4-ジメチルフェニル)-5-メチル-1,3,6-トリアザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、
 5-メチル-2-{5-メチル-1,3,6-トリアザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル}-1,3,6-トリアザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、
 5-メチル-2-(4-{5-メチル-1,3,6-トリアザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル}フェニル)-1,3,6-トリアザビシクロ[3.1.0]ヘキサン。

20

【0032】

下記の式Iの化合物の調製の例は、本発明を例示している。これらの好ましい式Iの化合物の例は、以下であるが、これらに限定されるものではない：

1-tert-ブチル-3-(1-tert-ブチルジアジリジン-3-イル)ジアジリジン、
 1-メチル-3-(1-メチルジアジリジン-3-イル)ジアジリジン、
 1-イソ-プロピル-3-(1-イソ-プロピルジアジリジン-3-イル)ジアジリジン、
 1-tert-ブチル-3-[2-(1-tert-ブチルジアジリジン-3-イル)エチル]ジアジリジン、
 1-シクロ-ヘキシル-3-(1-シクロ-ヘキシルジアジリジン-3-イル)ジアジリジン、
 3-(プロパン-2-イル)-1-{4-[3-(プロパン-2-イル)ジアジリジン-1-イル]ブチル}ジアジリジン、
 3-メチル-1-[2-(3-メチルジアジリジン-1-イル)エチル]ジアジリジン、
 3-ベンジル-1-[2-(3-ベンジルジアジリジン-1-イル)エチル]ジアジリジン、
 5-メチル-1,6-ジアザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、
 6-メチル-1,7-ジアザビシクロ[4.1.0]ヘプタン。

30

【0033】

式Iの化合物は、塩基性の性質を有し、且つ様々な無機酸及び有機酸と、多種多様な異なる塩を形成することが可能である。医薬として許容し得る塩を調製するために使用することができる酸は、無毒の塩を形成するものであり、例えばリン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩などの、医薬として許容し得る陰イオンを含む塩である。

40

【0034】

式Iの化合物及びそれらの医薬として許容し得る塩は、同じく不安障害、適応障害、摂食障害、人格障害、気分障害、身体表現性障害、人格障害、睡眠障害、睡眠異常症、精神病性障害、摂食障害、身体表現性障害、解離性障害、性的障害、性機能障害、性同一性障害、衝動障害、身体表現性障害、気分障害、摂食障害、衝動制御障害を含む、様々な病因の精神病性障害及び精神障害に関する、本発明の治療のために有用である。式Iの化合物

50

はまた、急性ストレス障害、特定されない適応障害、不安症を伴う適応障害、抑うつ気分を伴う適応障害、行動の混乱を伴う適応障害、不安症と抑うつ気分の混合を伴う適応障害、感情と行動の混合した混乱を伴う適応障害、パニック障害の既往歴のない広場恐怖症、拒食症、神経性無食欲症、反社会的人格障害、医学的状态に起因した不安症障害、不安症障害、回避性人格障害、双極性障害、完全寛解した双極性I型障害、部分寛解した双極性I型障害、軽度双極性I型障害、中等度双極性I型障害、精神病性の特徴を伴う重度の双極性I型障害、精神病性の特徴を伴わない重度の双極性I型障害、双極性II型障害、身体醜形障害、境界性人格障害、呼吸関連睡眠障害、短期精神病性障害、神経性過食症、大麻化合物耽溺、日周期リズム睡眠障害、転換性障害、気分循環性障害、小児期障害、認知障害、妄想性障害、依存性人格障害、離人性障害、様々な病因のうつ病、特にメランコリー型うつ病、治療抵抗性うつ病、重度うつ病、及び精神病性うつ病、解離性健忘、解離性障害、解離性遁走、解離性同一性障害、性交疼痛症、睡眠異常症、別の障害に関連した睡眠異常症、気分変調性障害、摂食障害、露出症、医学的状态に起因する女性性交疼痛症、医学的状态に起因する女性の性的欲求低下障害、女性オルガスム障害、女性性的興奮障害、フェチシズム、摩擦愛好症、青年期又は成人の性同一性障害、小児の性同一性障害、性同一性障害、全般性不安障害、演技性人格障害、性的欲求低下障害、心気症、衝動制御障害、不眠症、別の障害に関連した不眠症、間欠性爆発性障害、窃盗癖、不安定又は悲嘆気分、完全寛解の大うつ病性障害、部分寛解の大うつ病性障害、医学的状态に起因した男性の性交疼痛症、男性の勃起障害、医学的状态に起因した男性の勃起障害、医学的状态に起因した男性の性的欲求低下障害、男性オルガスム障害、医学的状态に起因した気分障害、自己愛性人格障害、発作性睡眠、悪夢障害、強迫性障害、強迫性人格障害、医学的状态に起因したその他の女性の性機能障害、医学的状态に起因したその他の男性の性機能障害、心理的因子及び医学的状态の両方に関連した疼痛性障害、心理的特徴に関連した疼痛性障害、広場恐怖症を伴うパニック障害、広場恐怖症を伴わないパニック障害、パラノイア様人格障害、性的倒錯、パラソムニア、病的賭博、小児性愛、人格障害、外傷後ストレス障害、早漏、月経前うつ病、原発性過眠症、原発性不眠症、様々な病因の精神病、特にアルコール精神病、循環精神病、退行期精神病、認知症に関連した精神病、アルツハイマー病に関連した精神病、器質性脳障害に関連した精神病、及び薬剤誘発性精神病、妄想を伴う医学的状态に起因した精神病性障害、幻覚を伴う医学的状态に起因した精神病性障害、放火狂、統合失調性感情障害、分裂病質人格障害、緊張型統合失調症、破瓜型統合失調症、妄想型統合失調症、残遺型統合失調症、鑑別不能型統合失調症、統合失調症様障害、統合失調症性人格障害、性嫌悪障害、性的障害、性機能障害、性的マゾヒズム、性的サディズム、共有精神病性障害、過眠症型の医学的状态に起因した睡眠障害、不眠症型の医学的状态に起因した睡眠障害、混合型の医学的状态に起因した睡眠障害、パラソムニア型の医学的状态に起因した睡眠障害、夜驚症、夢中遊行症、対人恐怖症、身体化障害、身体表現性障害、特定恐怖症、物質関連障害、服装倒錯性フェチシズム、抜毛癖、鑑別不能型身体表現性障害、自殺念慮、自殺、意欲なし、瘡癩、窃視症の治療のためにも有用である。

【0035】

式Iの化合物はまた、様々な病因の神経障害の治療にも関連している。例えば、重量感覚喪失、後天性てんかん様失語症、急性播種性脳脊髄炎、副腎白質ジストロフィー、脳梁無発育、失認症、アイカルディ症候群、静坐不能、アレキサンダー病、エイリアンハンド症候群、対側知覚症、アルパース病、交互性片麻痺、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、無脳症、アンジェルマン症候群、血管腫症、無酸素症、失語症、失行症、クモ膜嚢胞、クモ膜炎、アーノルド・キアリ奇形、動静脈奇形、毛細血管拡張性運動失調、注意欠陥多動性障害、聴覚処理障害、自律神経機能障害、背痛、バッテン病、ベーチェット病、ベル麻痺、良性本態性眼瞼けいれん、良性頭蓋内高血圧、両側性前頭頭頂多少脳回、ビンスワングー病、眼瞼けいれん、ブロッホ・サルツバーガー症候群、腕神経叢損傷、脳膿瘍、脳傷害、脳損傷、脳腫瘍、ブラウン・セカール症候群、キャナバン病、手根管症候群、カウザルギー、中枢性疼痛症候群、中心性橋髄鞘融解症、中心核ミオパシー、頭部障害、脳動脈瘤、脳動脈硬化症、脳萎縮症、脳性巨人症、脳性麻痺、脳血管炎、頸部脊髄狭窄、

シャルコー・マリー・トゥース病、キアリ奇形、舞蹈病、慢性疲労症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)、慢性疼痛、コフィン・ローリー症候群、昏睡、複合性局所疼痛症候群、圧迫性ニューロパシー、先天性顔面神経対麻痺、大脳皮質基底核変性症、頭部動脈炎、頭蓋骨癒合症、クロイツフェルト・ヤコブ病、累積外傷性障害、クッシング症候群、巨大細胞性封入体症(CIBD)、サイトメガロウイルス感染症、ダンディ・ウォーカー症候群、ドーソン病、ドゥモルシエ症候群、デジェリン・クルムプケ麻痺、デジェリン・ソッタス病、睡眠相後退症候群、認知症、皮膚筋炎、発達性協調運動障害、糖尿病性ニューロパチー、広汎性硬化症、ドラベ症候群、自律神経異常症、計算力障害、書字障害、失読症、失調症、エンブティセラ症候群、脳炎、脳瘤、脳三叉神経領域血管腫症、遺糞症、てんかん、エルブ麻痺、肢端紅痛症、本態性振戦、ファブリー病、ファール病、失神、家族性痙性麻痺、熱性発作、フィッシャー症候群、フリードライヒ運動失調、線維筋痛、フォヴィーユ症候群、ゴーシェ病、ゲルストマン症候群、巨細胞性動脈炎、巨細胞性封入体病、グロボイド細胞大脳白質萎縮症、異所性灰白質、ギランバレー症候群、HTLV-1関連脊髄症、ハレルフォルデン・スパッツ病、頭部外傷、頭痛、片側顔面けいれん、遺伝性痙性対麻痺、遺伝性多発神経炎性失調、耳帯状疱疹、帯状疱疹、平山症候群、全前脳症、ハンチントン舞蹈病、水無脳症、水頭症、副腎皮質機能亢進症、低酸素症、免疫媒介性脳脊髄炎、封入体性筋炎、色素失調症、乳児型フィタン酸蓄積症、乳児レフス病、點頭てんかん、炎症ミオパシー、頭蓋内嚢胞、頭蓋内高血圧、ジュベール症候群、カラク症候群、キーンズ・セイアー症候群、ケネディ病、キンスブルン症候群、クリッペル・ファイル症候群、クラッペ病、クーゲルバーグ・ウェランダー病、クーラー病、ラフォラ病、ランバート・イーントン筋無力症候群、ランドー・クレフナー症候群、外側髄症(ワレンベルグ)症候群、学習障害、リー病、レノックス・ガスター症候群、レッシュ・ナイハン症候群、大脳白質萎縮症、レヴィー小体認知症、脳回欠損、閉じ込め症候群、ルー・ゲーリック病、腰部椎間板症、腰部脊柱管狭窄症、ライム病、マチャド・ジョセフ病、巨大脳髄症、大視症、巨大脳症、メルカーソン・ローゼンタール症候群、メニエール病、髄膜炎、メンケス病、異染性白質萎縮症、小頭症、小視症、片頭痛、ミラーフィッシャー症候群、微細脳卒中(一過性虚血発作)、音恐怖症、ミトコンドリアミオパシー、メビウス症候群、単肢筋萎縮症、運動ニューロン疾患、運動能力障害、モヤモヤ病、ムコ多糖症、多発梗塞性認知症、多病巣性運動ニューロパチー、多発性硬化症、多系統萎縮症、筋ジストロフィー、筋痛性脳脊髄炎、重症筋無力症、髄鞘破壊性びまん性硬化症、幼児のミオクロノス脳症、ミオクロノス、ミオパシー、筋細管性ミオパシー、先天性筋硬直症、発作性睡眠、神経線維腫症、神経遮断薬性悪性症候群、AIDSの神経学的兆候、狼瘡の神経学的後遺症、神経ミオトニー、神経セロイドリポフスチン症、神経細胞移動障害、ニーマン・ピック病、非24時間睡眠覚醒症候群、非言語的学習障害、オサリバン・マクレオド症候群、後頭神経痛、潜在性脊椎閉鎖不全、大田原症候群、オリブ橋小脳萎縮症、眼球クロノス・ミオクロノス症候群、視神経炎、起立性低血圧症、使い過ぎ症候群、反復視、知覚異常、パーキンソン病、先天性パラミオトニア、傍腫瘍性障害、発作、パリー・ロンベルク症候群、ペリツェウス・メルツバッハー病、周期性四肢麻痺、末梢性ニューロパチー、持続性植物状態、広汎性発達障害、光くしゃみ反射、フィタン酸蓄積症、ピック病、圧迫神経、下垂体腫瘍、ポリオ、多矮小脳回症、多発性筋炎、穿孔脳症、ポリオ後症候群、疱疹後神経痛(PHN)、感染後脳脊髄炎、起立性低血圧、プラダー・ヴィリ症候群、原発性側索硬化症、プリオン病、進行性顔面片側萎縮症、進行性多病巣性白質脳症、進行性核上麻痺、偽脳腫瘍、狂犬病、I型ラムゼイ・ハント症候群、II型ラムゼイ・ハント症候群、III型ラムゼイ・ハント症候群、ラスムッセン脳炎、反射性神経血管ジストロフィー、レフサム病、反復運動過多損傷、下肢静止不能症候群、レトロウイルス-関連脊髄症、レット症候群、ライエ症候群、律動性運動障害、ロンベルグ症候群、聖ヴィトス舞蹈病、サンドホフ病、統合失調症、シルダー病、裂脳症、感覚統合障害、中隔視神経異形成症、乳幼児揺さぶられ症候群、帯状疱疹、シャイ・ドレーガー症候群、シェーグレン症候群、睡眠時無呼吸、睡眠病、スナチエーション、ソトス症候群、痙性、脊椎披裂、脊髄損傷、脊髄腫瘍、脊髄性筋萎縮症、脊髄小脳失調、スティール・リチャードソン・オルスゼフスキー症候群、スティッフ・パ

ーソン症候群、脳卒中、スタージ・ウェーバー症候群、亜急性硬化性全脳炎、皮質下動脈硬化性脳症、表在性シデローシス、シデナム舞蹈病、失神、共感覚、脊髓空洞症、足根管症候群、遅発性異常運動症、遅発性ディスフレニア、ターロブ嚢胞、テイ・サックス病、側頭動脈炎、破傷風、脊髓係留症候群、トムゼン病、胸郭出口症候群、疼痛性チック、トッド麻痺、トゥレット症候群、中毒性脳症、一過性虚血発作、伝達性海綿状脳症、横断性脊髓炎、外傷性脳損傷、振戦、三叉神経痛、熱帯性瘧疾不全対麻痺、トリパノソーマ症、結節硬化症、ヒッペル・リンドウ病(VHL)、ビリウスク脳脊髄炎(VE)、ワレンベルク症状群、ウェルドニッヒ・ホフマン病、ウェスト症候群、むち打ち症、ウィリアムズ症候群、ウィルソン病、ツェルヴェーガー症候群。

【0036】

式Iの化合物は、かなり有望な抗うつ薬、抗精神病薬、抗不安薬、鎮静薬、活性化(activating)、抗健忘活性を有し、且つ様々な神経状態及び精神状態の治療に付随することができる。

【0037】

これらは、心臓毒及び肝臓毒の作用を有さず、心収縮の律動、拍数及び強度に対する影響も有さない。これらは、心筋への直接の影響を有さず、伝導時間を短縮せず、負の変力作用を発揮せず、動脈圧を低下せず、アドレナリンに対する反応を変化しない。三環系抗うつ薬は、起立性低血圧症、頻拍、P-Q、Q-R-S及びQ-T間隔の短縮、心耳及び心室不整脈を誘導することがわかっているので、この特性は、非常に重要である。

化合物Iは、標準の神経保護的薬物治療による療法に抵抗性である患者の治療に有用であることができる。

【0038】

本発明の組成物は、1種以上の医薬として許容し得る担体を使用する、従来の様式で製剤することができる。活性のある式Iの化合物は、経口、口腔内、鼻腔内、非経口(例えば、静脈内、筋肉内若しくは皮下)又は経直腸のために、製剤することができる。

【0039】

うつ病及び不安症のための薬剤としての治療上の使用において、本発明の化合物は、単独で、又は医薬として許容し得る担体若しくは賦形剤と組合せて使用される。「レミントン薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」、Mack Publishing社、イーストン、Pa.(1990)に明らかにされたものなどの、標準の医薬製剤技術を、使用することができる。本発明の化合物は、そのまま、又は通常 of 医薬担体と組合せて、経口又は非経口に投与することができる。「担体」とは、哺乳動物への投与に適している1種以上の適合性のある物質を意味する。担体は、固体又は液体の充填剤、希釈剤、ヒドロトロプ(hydrotopes)、界面活性剤、及びカプセル封入剤を含む。「適合性」とは、組成物の成分が、通常の使用状況下で該組成物の有効性を実質的に低下する相互作用が存在しない様式で、構造式Iにより表されたジアジリジン化合物と、及び互いに、混じり合うことが可能であることを意味する。担体を治療される哺乳動物への投与に適しているようにするために、担体は、十分に高い純度及び十分に低い毒性でなければならない。担体は、不活性であることができるか、又はこれは医薬としての恩恵、化粧品としての恩恵、若しくは両方を有することができる。

【0040】

担体の選択は、構造式Iにより表された化合物が、投与される経路、及び該組成物の形状によって決まる。本組成物は、例えば全身投与(例えば、経口、経直腸、経鼻、舌下、口腔内、又は非経口)に適した、様々な形状であることができる。

【0041】

医薬組成物中の各成分の正確な量は、様々な要因によって決まる。構造式Iにより表されたジアジリジン化合物の量は、選択された医薬品の結合親和性(IC50)によって決まる。この医薬品と一緒に利用される担体の量は、該化合物の単位投与量当たりの投与に関して物質の実用的量を提供するのに十分である。本発明の方法において有用な剤形を製造するための技術及び組成物は、以下の参考文献に説明されており：「最新調剤学(Modern Phar

10

20

30

40

50

maceutics)」、第9及び10章、Banker及びRhodes編集、(1979)；Liebermanらの文献、「医薬剤形：錠剤(Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets)」(1981)；並びに、Anselの文献、「医薬剤形入門(Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms)」、第2版(1976)、これらの各々の全体は、剤形の技術及び組成物を示すために引用によりそれらの全体が本明細書中に組み込まれている。

【0042】

適用可能な固体担体としては、香味剤、滑沢剤、可溶化剤、懸濁化剤、充填剤、流動促進剤、圧縮助剤(compression aids)、結合剤、錠剤崩壊剤、又はカプセル封入剤としても作用することができる1種以上の物質を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。散剤において、担体は、微細本活性成分と混合されることができる、微細固形物であることができる。錠剤において、本活性成分は、好適な割合で好適な圧縮特性を有する担体と混合され、且つ望ましい形状及びサイズに成形されることができる。散剤及び錠剤は、本活性成分を最大約99%含有することができる。

10

【0043】

好適な固体担体としては、例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、乳糖、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリジン、低融点ワックス、及びイオン交換樹脂が挙げられる。液体担体は、液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、及びエリキシル剤の調製において使用することができる。

【0044】

本発明の活性成分は、水、有機溶媒、両方の混合物、又は医薬として許容し得る油脂類(oils or fats)などの、医薬として許容し得る液体担体中に、溶解又は懸濁することができる。液体担体は、可溶化剤、乳化剤、緩衝液、保存剤、甘味料、香味剤、懸濁化剤、増粘剤、着色剤、粘度調製剤、安定化剤、又は浸透圧調節剤などの、他の好適な医薬添加剤を含有することができる。経口及び非経口的投与のための液体担体の好適な例は、水(特に、例えばセルロース誘導体、非限定的に、カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液などの前述のような添加剤を含有している)、アルコール(非限定的に、一価アルコール及び多価アルコール、例えばグリコールを含む)及びそれらの誘導体、並びに油類(例えば、非限定的に、分留されたココナツ油及び落花生油)を含む。

20

【0045】

非経口的投与のためには、担体はまた、オレイン酸エチル及びミリスチン酸イソプロピルなどの油性エステルであることができる。無菌の液体担体が、非経口的投与のための無菌の液体形状の組成物において使用される。無菌の液剤又は懸濁剤である液体医薬組成物は、例えば、筋肉内、腹腔内、又は皮下への注射により利用することができる。無菌の液剤はまた、静脈内に投与することができる。

30

【0046】

経口投与は、液体又は固体のいずれかの組成物の形状であることができる。一実施態様において、本化合物を含有する医薬組成物は、例えば錠剤又はカプセル剤などの単位剤形である。そのような形状において、本組成物は、適切な量の本活性成分を含有する単位用量に更に分割されることができる。単位剤形は、包装された組成物、例えば、包装された散剤、バイアル、アンプル、予め充填された注射器又は液体を含有するサシェなどであることができる。或いは、単位剤形は、例えばカプセル剤若しくは錠剤それ自身であることができるか、又はこれは包装された形の適当な数の任意のそのような組成物であることができる。使用される治療の有効量は、治療される具体的状態並びに患者のサイズ、年齢及び反応パターンに従い、医師により変動されるか又は調節されることができ、且つ一般に約0.5mg～約750mgの範囲である。

40

【0047】

本発明の化合物の有効量は、担当医の知識と見解の範囲内で、治療される特定の状態、治療される患者の年齢及び生理的状态、状態の重症度、治療期間、併用療法の性質、投与経路、利用される特定の医薬的に許容し得る担体、並びに類似の要因により変動するであ

50

ろう。本発明の化合物は、1日当たり約0.7～約7000mg、特に約1.0～約1000mgの用量で、患者へ投与することができる。例えば、体重約70kgの健常な成人について、投与量は、体重1kg当たり約0.01～約100mgの1日量と言い換えられる。しかし、利用される具体的用量は、患者の必要要件、患者の状態の重症度、及び該化合物の活性に応じて変動することができる。特定の状況に関する適量の決定は、臨床において決定することができ、且つ当業者の技術レベルの範囲内である。これらの用量は、毎日の投与の割合(rate)を基本にしているが、本発明の化合物は、1日2回、1週間に2回、1週間に1回、又は1月に1回などの、他の間隔で投与することもできる。当業者は、他の投与間隔に関する好適な有効量を算出することができるであろう。

【0048】

本医薬組成物中の各成分の正確な量は、様々な要因により決まる。医薬組成物へ添加されるジアジリジン化合物の量は、典型的にはナノモル(nM)単位で表される、該化合物のIC₅₀によって決まる。例えば、医薬品のIC₅₀が1nMである場合、ジアジリジン化合物の量は、約0.001～約0.3%であろう。医薬品のIC₅₀が10mMである場合、ジアジリジン化合物の量は、約0.01～約1%であろう。医薬品のIC₅₀が100nMである場合、ジアジリジン化合物の量は、約0.1～約10%であろう。医薬品のIC₅₀が1000nMである場合、ジアジリジン化合物の量は、1～100%、好ましくは5%～50%であろう。ジアジリジン化合物の量が、先に特定した範囲の外側である(すなわち、より低い)場合、治療の有効性は低下し得る。当業者は、IC₅₀をどのように計算し且つ理解するかを了解している。最大約100%までの、組成物の残余部分は、医薬として許容し得る担体又は賦形剤であることができる。

【0049】

本発明を例示するが、限定するために解釈されるものではない、下記の実施例を考慮し、本発明のより良い理解を得ることができる。経口投与に関して、本医薬組成物は、例えば、結合剤(例えば、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク又はシリカ)などの医薬として許容し得る賦形剤と共に、通常的手段により調製された、錠剤又はカプセル剤の形状をとることができる。錠剤は、例えば酢酸フタル酸セルロース(acetylphthalylcellulose)を使用する、当該技術分野において周知の方法により製造することができる。注射剤の製剤は、添加された保存剤を伴い、単位剤形で、例えばアンプル又は反復投与用の容器中に、調製することができる。

【0050】

式Iの化合物の調製に使用される無水酸の具体例としては、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、乳酸、グルコン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ヒドロキシメタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、及び同類のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。追加の酸については、「医薬の塩(Pharmaceutical Salts)」、J. Pharm. Sci., 1977; 66(1): 1-19を参照することができる。

【実施例】

【0051】

(実施例)

下記実施例は、本発明を更に例証するために役立ち、且ついかなる意味においてもその範囲を限定するものとしては解釈されていない。

【0052】

(実施例の化合物：)

1) 1,3-ジメチル-1,2-ジアザシクロプロパン; 質量: $M^+ = 73$ 、沸点 78.5～79.5°C、 $n_D^{20} 1.4204$ 、IR-スペクトル(ν): 3220cm⁻¹(NH)。

2) 1-n-ブチル(buthyl)-3,3-ジメチル-1,2-ジアザシクロプロパン; 質量: $M^+ = 128$ 、沸点54～55 (20 torr)、 $n_D^{20} 1.4212$ 、IR-スペクトル(ν): 3220cm⁻¹。

【化 8】

^1H NMR (CCl_4 , δ , ppm): 0.85 (t, 3H, Me), 1.29 (c, 6H, 2 Me), 1.3 (m, 4H, C- CH_2CH_2 -C), 1.8 (br.s, 1H, NH), 2.25 (m, 2H, N- CH_2).

3) 1-n-ブチル-3-n-ヘキシル-1,2-ジアザシクロプロパン; 質量: $M^+ = 184$ 、融点 $15 \sim 16^\circ\text{C}$ (エーテル)、沸点 $70 \sim 73^\circ\text{C}$ (1.0Torr)、IR-スペクトル (ν): 3235cm^{-1} 。

4) 1,3,3-トリメチル-1,2-ジアザシクロプロパン; 質量: $M^+ = 87$ 、沸点 $37 \sim 40$ (200Torr)。

10

5) 1-メチル-3,3-ペンタメチレン-1,2-ジアザシクロプロパン: $M^+ = 126$ 、融点 $35 \sim 36^\circ\text{C}$ 、IR-スペクトル (ν): 3230cm^{-1} 、

【0053】

6) 1-シクロヘキシル-3,3-ジメチル-1,2-ジアザシクロプロパン; 質量: $M^+ = 113$ 、沸点 $47 \sim 48^\circ\text{C}$ (1.0Torr)、 n_D^{20} 1.4714、融点 $16 \sim 17^\circ\text{C}$ (ペンタン)、IR-スペクトル (ν): 3250cm^{-1} 。

7) 1-(2-フェニルエチル)-3,3-ジメチル-1,2-ジアザシクロプロパン (MP-5); 質量: $M^+ = 177$ 、融点 $= 36.5 \sim 37.5^\circ\text{C}$ 、

【化 9】

^1H NMR: 1.22 及び 1.37 (両方 s, 6H, Me_2), 1.85 (br.s., 1H, NH), 2.68, 2.82 (両方 m., 2H, N- CH_2), 2.96 (t, 2H, CH_2Ph), 7.22 (m, 5H, Ph)

20

(図2参照)。

8) 1,1'-ジイソプロピル-3,3'-ビス(1,2-ジアザシクロプロパン); ジアステレオマー混合物の融点 $70 \sim 89^\circ\text{C}$ 、主要ジアステレオマー: IR-スペクトル (ν): 745, 772, 824, 888, 960, 976, 1088, 1144, 1184, 1220, 1340, 1384, 1460, 2936, 2952, 2076, 3064, 3184cm^{-1} ;

【化 10】

^1H NMR: 1.06 (d, 6H, Me, $^3J = 6.40$), 1.17 (d, 6H, Me, $^3J = 6.40$), 1.77 (m, 2H, CH, $^3J = 6.40$), 2.08 (2H, NH, $^3J = 6.30$), 2.53 (d, 2H, $\text{CH}_{\text{環}}$, $^3J = 6.30$); ^{13}C NMR: 19.77 (Me), 21.34 (Me), 57.58 (CMe_2), 60.40 ($\text{C}_{\text{環}}$).

30

9) 1-(2-フェニルエチル)-3,3-ペンタメチレン-1,2-ジアザシクロプロパン (MP-2); 質量: $M^+ = 217$ 、融点 $= 60 \sim 61^\circ\text{C}$ 、

【化 11】

^1H NMR: 1.50 (m, 2H, ペンタメチレンフラグメント中 4-CH_2), 1.65 (m, 8H, $(\text{CH}_2)_4$), 2.65 及び 2.92 (両方 m., 2H, N- CH_2), 2.94 (t, 2H, CH_2Ph), 7.25 (m, 5H, Ph)

40

(図3参照)。化合物9の構造は、X線回折試験により裏付けられた(図1)。

10) 1-(2-ヒドロキシエチル)-3,3-ジメチル-1,2-ジアザシクロプロパン; 質量: $M^+ = 117$ 、沸点 $58 \sim 59^\circ\text{C}$ (1Torr)、 n_D^{20} 1.4690、IR-スペクトル (ν): 3200cm^{-1} (NH)、 3300cm^{-1} (OH);

【化 1 2】

¹H NMR:

1.23 及び 1.28 (両方 s, 6H, Me₂), 2.48 (m, 3H, NCH₂ 及び NH), 3.55 (t, 2H, OCH₂), 4.05 (br. s. 1H, OH); ¹³C NMR: 16.22 及び 26.15 (Me), 54.16 (N-CH₂), 54.44 (CH₂O), 55.78 (C_環),

【 0 0 5 4】

11) 1-(3-ヒドロキシプロピル)-3,3-ジメチル-1,2-ジアザシクロプロパン; 質量: M⁺ = 131、沸点 65~67°C (1Torr)、n_D²⁰ 1.4685、IR-スペクトル(ν): 3200cm⁻¹ (NH), 3300 (OH); 10

【化 1 3】

¹H NMR: 1.21 及び 1.25 (両方 s, 6H, Me₂), 2.15 (m, 2H, C-CH₂-C), 2.45 (m, 3H, NCH₂ 及び NH), 3.50 (t, 2H, OCH₂), 4.10 (br. s. 1H, OH).

12) 1-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メチル-3-エチル-1,2-ジアザシクロプロパン; 質量: M⁺ = 145、沸点 60~62°C (1Torr)、n_D²⁰ 1.4580、IR-スペクトル(ν): 3200cm⁻¹ (NH), 3300 (OH), ;

【化 1 4】

¹H NMR: 1.15 (t, 3H, Me-C), 1.25 (s, 3H, Me-C_環), 1.70 (q, 2H, CH₂-C), 1.80 (s, 1H, NH), 2.10 (m, 2H, C-CH₂-C), 2.50 (m, 2H, NCH₂), 3.55 (t, 2H, OCH₂), 4.05 (br. s. 1H, OH). 20

13) 1-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-3,3-ジメチル-1,2-ジアザシクロプロパン; 質量: M⁺ = 171、未蒸留の油状物、IR-スペクトル(ν): 3220cm⁻¹ (NH);

【化 1 5】

¹H NMR: 1.21 及び 1.25 (両方 s, 6H, Me₂), 1.28 (t, 3H, Me-C), 1.80 (s, 1H, NH), 1.90 (m, 2H, C-CH₂-C), 2.30 及び 2.70 (両方 m, 2H, NCH₂), 2.41 (m, 2H, CH₂CO), 4.0 (q, 2H, CH₂O). 30

14) 1-(2-アミノエチル)-3-メチル-3-アミノメチル-1,2-ジアザシクロプロパン; 質量: M⁺ = 130、沸点 90°C (1Torr)、n_D²⁰ 1.4900、IR-スペクトル(ν): 2910, 2330cm⁻¹ (NH 及び NH₂), ;

【化 1 6】

¹H NMR: 0.92 (s, 3H, Me), 1.24 (br. s. NH, 2 NH₂), 2.00 (m, 2H, NCH₂), 2.22 (m, 2H, CH₂-C_環), 2.46 (m, 2H, CH₂-N). 40

15) 1-(イソプロピル)-3,3-ジメチル-1,2-ジアザシクロプロパン; 質量: M⁺ = 102、沸点 53~55°C (60Torr)、n_D²⁰ 1.4268。

【 0 0 5 5】

16) 1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-プロピル-1,2-ジアザシクロプロパン; 質量: M⁺ = 173。

17) 1-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-3-プロピル-1,2-ジアザシクロプロパン; 質量: M⁺ = 173。

18) 1-(4-メトキシ-4-オキソブチル)-3-プロピル-1,2-ジアザシクロプロパン; 質量: M⁺ = 187。

19) 1-(6-メトキシ-6-オキソヘキシル)-3-プロピル-1,2-ジアザシクロプロパン; 質量 50

: $M^+ = 215$ 。

20) 1-(4-メトキシ-4-オキソブチル)-3-エチル-1,2-ジアザシクロプロパン; 質量: $M^+ = 173$ 。

【0056】

21) 3,3-ジメチル-1-(3-オキソブチル)-1,2-ジアザシクロプロパン; 質量: $M^+ = 143$ 。

22) 1-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-3,3-ペンタメチレン-1,2-ジアザシクロプロパン; $M^+ = 226$ 、沸点 $115^\circ\text{C}/1\text{Torr}$ 、IR-スペクトル(ν): 3222cm^{-1} (NH), ;

【化17】

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm): 1.2 (t, 3H,

10

Me, $^3J = 7.5$ Hz), 1.5 (m, 10H, $(\text{CH}_2)_5$), 1.87 (m, 2H, CH_2CO , $^3J = 8.5$ Hz), 2.3

(m, 3H, C- CH_2 -C + NCH, $^3J = 8.5$ Hz, $\Delta\nu = 88\text{Hz}$), 2.7 (m, 1H, NCH, $^3J = 8.5$

Hz, $\Delta\nu = 88\text{Hz}$), 3.1 (s, 1H, NH), 4.1 (q, 2H, OCH_2 , $^3J = 7.5$ Hz). (MP-6)

23) 1-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-3,3-ジメチル-1,2-ジアザシクロプロパン: $M^+ = 186$ 、沸点 $69.5 \sim 70.5^\circ\text{C}/1\text{Torr}$ 、IR-スペクトル(ν): 3220cm^{-1} (NH), ;

【化18】

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm): 1.2 (t,

20

3H, Me, $^3J = 8.23$ Hz), 1.29及び1.34 (2つのs, 6H, 2 Me), 1.87 (m, 2H, C- CH_2 -C),

2.3及び2.6 (2つのm, AB, 2H, N- CH_2 , $\Delta\nu = 78\text{Hz}$), 2.38 (m, 2H, CH_2 -CO), 3.62 (s,

1H, NH), 4.08 (q, 2H, OCH_2 , $^3J = 8.23$ Hz). (MP-7)

24) 4-{1,2-ジアザスピロ[2.5]オクタン-1-イル}ブタン酸リチウム: $M^+ = 204$ 、分解温度 165°C 、IR-スペクトル(ν): 1585cm^{-1} (COO^-);

【化19】

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm): 1.45 (m, 10H, $(\text{CH}_2)_5$), 1.65

(m, 2H, C- CH_2 -C), 1.9 (t, 2H, CH_2 -CO), 2.2及び2.52 (両方 m, AB, 2H, N- CH_2).

(MP-8)

30

25) 4-(3,3-ジメチルジアジリジン-1-イル)ブタン酸リチウム: $M^+ = 164$ 、分解温度 150°C 、IR-スペクトル(ν): 1585cm^{-1} (COO^-),

【化20】

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm): 1.2 及び 1.25 (2つのs, 6H,

2つのMe), 1.62 (m, 2H, C- CH_2 -C), 1.9 (m, 2H, CH_2CO), 2.22 及び 2.42 (両方 m,

AB, 2H, N- CH_2 , $\Delta\nu = 61.44\text{Hz}$). (MP-9)

【0057】

40

26) 3-{1,2-ジアザスピロ[2.5]オクタン-1-イル}プロパン-1-アミン: $M^+ = 169$ 、未蒸留油状物、IR-スペクトル(ν): 1625cm^{-1} (NH),

【化21】

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm): 1.6 (m, 10H, $(\text{CH}_2)_5$), 1.7 (m, 2H,

C- CH_2 -C), 2.48 及び 2.75 (両方 m, AB, 2H, N- CH_2), 2.85 (m, 5H, CH_2NH_2 , NH);

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm): 24.95, 25.10, 25.57, 20.02, 33.50 (CH_2 中 $(\text{CH}_2)_5$), 39.13,

40.40, 50.38 (CH_2 の pr. 溶液), 61.45 ($\text{C}_{\text{環}}$). (MP-10)

50

27) N-[3-(3,3-ジメチルジアジリジン-1-イル)プロピル]アセトアミド : $M^+ = 171$ 、未蒸留油状物、IR-スペクトル(ν) : $1620, 1650\text{cm}^{-1}$ (NH),
【化 2 2】

^1H NMR (δ , ppm): 1.3 及び 1.38 (両方 s, 6H, 2つの Me- $\text{C}_{\text{環}}$), 1.7 (m, 2H, C- CH_2 -C), 1.85 (s, 1H, NH), 1.9 (s, 3H, MeCO), 2.38 及び 2.65 (両方 m, 2H, AB, N- CH_2 , $\Delta\nu = 96.7$ Hz), 3.28, 3.4 (両方 m, 2H, AB, CON- CH_2 , $\Delta\nu = 38.4$ Hz), 6.5 (br.s, 1H, NHCO); ^{13}C NMR (δ , ppm): 17.10, 23.34, 28.33, 28.73, 38.21, 51.58 (Me 及び CH_2), 57.22 ($\text{C}_{\text{環}}$). (MP-11)

10

28) 1-[3-(3,3-ジメチルジアジリジン-1-イル)プロピル]-4-メチルピペラジン : $M^+ = 212$ 、沸点 $145^\circ\text{C}/1\text{Torr}$ 、IR-スペクトル(ν) : 1620cm^{-1} (NH);
【化 2 3】

^1H NMR (δ , ppm): 1.2 及び 1.28 (両方 s, 6H, two Me- $\text{C}_{\text{環}}$), 1.6 (m, 4H, C- CH_2 - CH_2 -N), 2.1 (s, 3H, N-Me), 2.3 (br.s, 全て残留プロトン); ^{13}C NMR (δ , ppm): 16.65, 26.52, 28.099 (3 Me), 45.84, 51.65, 52.93, 54.90, 56.25, 56.76, (全て CH_2), 57.22 ($\text{C}_{\text{環}}$). (MP-13)

20

【0 0 5 8】

29) [3-(3,3-ジメチルジアジリジン-1-イル)プロピル]ジメチルアミン : $M^+ = 157$ 、沸点 $65 \sim 66^\circ\text{C}/1\text{Torr}$ 、IR-スペクトル(ν) : 1620cm^{-1} (NH);
【化 2 4】

^1H NMR (δ , ppm): 1.32 及び 1.38 (両方 s, 6H, Me_2C), 1.75 (m, 2H, C- CH_2 -C), 2.18 (s, 6H, NMe_2), 2.32 (m, 2H, N- CH_2), 2.38 及び 2.62 (両方 m, AB, 2H, $\text{N}_{\text{環}}-\text{CH}_2$, $\Delta\nu = 69$ Hz); ^{13}C NMR (δ , ppm): 17.06, 27.44, 28.15 (Me), 45.32, 51.65, 57.57 (CH_2), 56.85 ($\text{C}_{\text{環}}$). (MP-15)

30

30) (3-{1,2-ジアザスピロ[2.5]オクタン-1-イル}プロピル)ジメチルアミン : $M^+ = 252$ 、未蒸留油状物、IR-スペクトル(ν) : 1620cm^{-1} (NH);
【化 2 5】

^1H NMR (δ , ppm): 1.5 (m, 10H, $(\text{CH}_2)_5$), 1.7 (m, 2H, C- CH_2 -C), 1.8 (s, 1H, NH), 2.15 (s, 3H, N-Me), 2.35 (m, 9H, $(\text{CH}_2)_4 + \text{NCH}$), 2.6 (m, 1H, NCH); ^{13}C NMR (δ , ppm): 24.72, 24.87, 25.36, 26.67, 27.81 (ペンタメチレン), 38.88 C- CH_2 -C, 45.59 (N-Me), 50.80, 53.01, 55.00, 56.59 (N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$)₂, 61.2 ($\text{C}_{\text{環}}$). (MP-18)

40

31) 1-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]-1,2-ジアザスピロ[2.5]オクタン : $M^+ = 197$ 、未蒸留油状物、IR-スペクトル(ν) : 1620cm^{-1} (NH);

【化 2 6】

^1H NMR (δ , ppm): 1.5 (m, ペンタメチレン), 1.65 (m, 2H, C-CH₂-C), 1.7 (s, 1H, NH), 2.13 (s, 6H, NMe₂), 2.25 (m, 4H, N-(CH₂)₂), 2.32 及び 2.62 (両方 m, AB, 2H, N_環-CH₂, $\Delta\nu = 85$ Hz); ^{13}C NMR (δ , ppm): 24.79, 24.94, 25.42, 27.57, 27.87 (ペンタメチレン), 38.96 (C-CH₂-C), 45.37 (NMe₂), 50.79, 57.69 (N-CH₂)₂, 61.35 (C_環). (MP-17)

【0059】

10

これらの実施例の化合物は、一般的方法1-5に従い調製した。

元素分析は、CHN Analyzer Perkin-Elmer 2400により行った。全ての新規化合物は、満足できる元素分析を生じた。IRスペクトル(ν , cm⁻¹)は、SPECORD-M82分光計を用いて測定した。全ての化合物のNMRスペクトルは、Bruker AM-300分光計を用い、CDCl₃(δ , ppm)中の ^1H について300MHzで記録した。CDCl₃残留プロトン(7.27ppm)及び炭素(77.0ppm)のシグナルの化学シフトを、内部標準として使用した。質量スペクトルは、Finigan MAT INCO S-50装置で測定した。分析用薄層クロマトグラフィー(TLC)は、シリカゲルプレート(Silufol UV-254)上で行った。

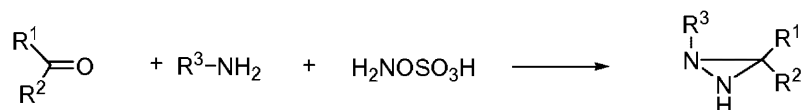
【0060】

20

(式Iの化合物1,2-ジアザシクロプロパンの合成の一般的方法：)

1. 第一の合成法を、スキーム1に示している：

【化 2 7】



スキーム 1

【0061】

30

1a) メタノール30ml中のアセトン3.5g(0.06mol)の溶液へ、 γ -アミノ酪酸エチルエステル塩酸塩10.1g(0.06mol)及びTEA 30ml(0.15mol)を、-5~10℃で添加した。この混合物を、同じ温度で、30分間攪拌した。その後、93%ヒドロキシルアミン-O-スルホン酸(HASA)8g(0.07mol)を、-5~10℃で、ゆっくり添加した。反応混合物を、0~5℃で、1.5時間攪拌し、次に温度を、20℃までゆっくり上昇させ、攪拌を、温度0~5℃で5~6時間継続し、反応混合物を、一晩室温で放置した。次にMeOH及び過剰なTEAを、真空で蒸発させ、CH₂Cl₂の30mlを添加し、沈殿を濾過し、有機相を水で洗浄し、K₂CO₃により乾燥させ、溶媒を蒸発させ、残渣を蒸留した。収率56%、沸点 69.5~70.5℃(1Torr)。IR-スペクトル(ν): 3220cm⁻¹ (NH), ;

【化 2 8】

40

^1H NMR (δ , ppm): 1.2 (t, 3H, Me, $^3J = 8,23$ Hz), 1.29 及び 1.34 (2つの s, 6H, 2 Me), 1.87 (m, 2H, C-CH₂-C), 2.3 及び 2.6 (2つの m, AB, 2H, N-CH₂, $\Delta\nu = 78$ Hz), 2.38 (m, 2H, CH₂-CO), 3.62 (s, 1H, NH), 4.08 (q, 2H, OCH₂, $^3J = 8,23$ Hz).

【0062】

1b) MeOH 14ml中の2-フェニルエチルアミン3.7g(0.03mol)及びトリエチルアミン10ml(0.07mol)の溶液へ、シクロヘキサノン2.94g(0.03mol)を、10~15℃で添加し、次に95%HASA 3.4g(0.03mol)を、-15~10℃で少量ずつ添加した。この混合物を、この温度で1.5時間、温度0~5℃で5~6時間攪拌し、反応混合物を、一晩室温で放置した。次に、CH₂Cl₂の20mlを添加し、沈殿を濾過し、有機相を水で洗浄し、K₂CO₃により乾燥させ、溶媒を回転蒸発

50

器により除去し(moved)、残渣をペンタンから晶出した。1-(2-フェニルエチル)-3,3-ペンタメチレン-1,2-ジアザシクロプロパン(化合物9、MP-2)は、収率74%、融点60~61℃で単離された。

【化29】

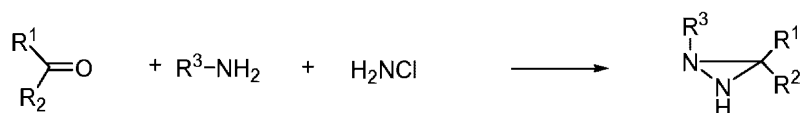
$^1\text{H NMR}$: 1.50 (m, 2H, ペンタメチレンフラグメント中4- CH_2), 1.65 (m, 8H, $(\text{CH}_2)_4$), 2.65及び2.92 (両方 m, 2H, N- CH_2), 2.94 (t, 2H, CH_2Ph), 7.25 (m, 5H, Ph).

【0063】

10

2. 第二の合成方法を、スキーム2に示している：

【化30】



スキーム2

エーテル100ml中のn-ブチルアミン(7.3g, 0.1mol)の溶液へ、アセトン2.9g(0.05mol)を、10~15℃で、及びN-クロロアミンの0.3~0.4N溶液0.05molを同じ温度で添加し、反応混合物を一晩放置した。その後n-ブチルアミンの塩酸塩を濾過し、エーテルを K_2CO_3 により乾燥させ、回転蒸発器により蒸発させ、1-n-ブチル-3,3-ジメチル-1,2-ジアザシクロプロパン(化合物2)の残渣を、真空で蒸留した。収率68%、沸点54~55 (20torr)、 n_D^{20} 1.4212、IR-スペクトル(ν): 3220 cm^{-1}

20

【化31】

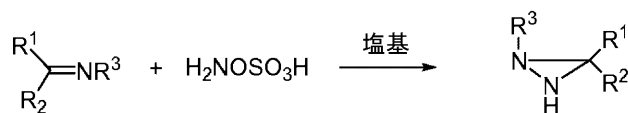
$^1\text{H NMR}$ (CCl_4 , δ , ppm): 0.85 (t, 3H, Me), 1.29 (c, 6H, 2 Me), 1.3 (m, 4H, C- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C}$), 1.8 (br.s, 1H, NH), 2.25 (m, 2H, N- CH_2).

【0064】

3. 第三の合成方法を、スキーム3に示している：

30

【化32】



スキーム3

トリエチルアミン(12.12g, 0.12mol)及び水中の95%HASA溶液7.12g(0.06mol)を、MeOH(60ml)中の1,2-ビス(イソプロピルイミノエタン)(0.03mol)の溶液へ、-5~0℃で、連続して添加した。この反応混合物を、-3~0℃で1時間、その後18~20℃で12時間放置した。溶媒を、真空で蒸発させ、残渣を昇華させた。1,1'-ジイソプロピル-3,3'-ビス(1,2-ジアザシクロプロパン)(化合物8)のジアステレオマーの混合物(2:1)を、収率78%、融点70~89℃で入手し、且つ溶離液として8.5:1.5の CHCl_3 -MeOH混合液を使用し、シリカゲル μ 40/100を備えるカラムにおいて分離した。主要なジアステレオマー：IR: 745, 772, 824, 888, 960, 976, 1088, 1144, 1184, 1220, 1340, 1384, 1460, 2936, 2952, 2076, 3064, 3184 cm^{-1} ;

40

【化 3 3】

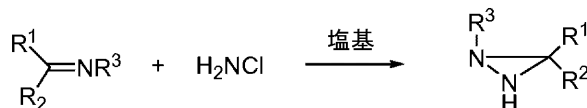
¹H NMR:

1.06 (d, 6H, Me, ³J = 6.40), 1.17 (d, 6H, Me, ³J = 6.40), 1.77 (m, 2H, CH, ³J = 6.40),
 2.08 (2H, NH, ³J = 6.30), 2.53 (d, 2H, CH_環, ³J = 6.30); ¹³C NMR: 19.77 (Me),
 21.34 (Me), 57.58 (CMe₂), 60.40 (C_環).

【 0 0 6 5】

4. 第四の合成方法を、スキーム4に示している：

【化 3 4】



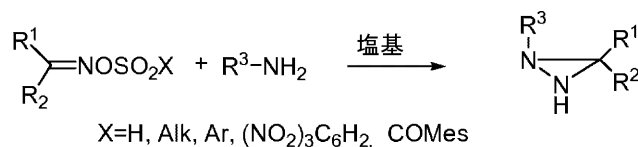
スキーム 4

エーテル100ml中のN-ブチルヘプチリデン(0.25mol)の溶液を、N-n-ブチルアミン0.25molと混合し、且つN-クロロアミンの0.3~0.4N溶液0.25molを添加し、反応混合物を、一晩静置した。その後n-ブチルアミンの塩酸塩を濾過し、エーテルをK₂CO₃により乾燥させ、回転蒸発器により蒸発させた。残渣を、真空中で蒸留させ、1-n-ブチル-3-n-ヘキシル-1,2-ジアザシクロプロパン(化合物3)を、収率53%で調製した：質量：M⁺ = 184、沸点70~73℃(1.0Torr)、融点15~16℃(エーテル)、IR-スペクトル(ν)：3235cm⁻¹。

【 0 0 6 6】

5. 第五の合成方法を、スキーム5に示している：

【化 3 5】



スキーム 5

5.1) アセトンオキシム-0-ブタンスルホネート(5.75g, 0.03mol)及びイソプロピルアミン(izoprpopylamine)3.49g(0.06mol)を、エーテル10ml中に溶解し、反応混合物を、20℃で8日間攪拌した。その後ブタンスルホン酸のイソプロピルアンモニウム塩の沈殿を濾過し、溶媒を回転蒸発器により蒸発させ、且つ残渣を真空において蒸留させた。1-イソプロピル-3,3-ジメチル-1,2-ジアザシクロプロパン(化合物15)の収率は、56%であった。沸点53~55℃(60Torr)、n_D²⁰1.4268。

【 0 0 6 7】

5.2) エーテル10ml中の0-メシトイルアセトンオキシム(mesitylacetonoxime) 4.4g(0.02mol)及びn-ブチルアミン5ml(0.05mol)の溶液を、50時間還流した(refluse)。その後水5mlを添加し、有機層を除去し、水層をエーテルにより抽出し、有機相をK₂CO₃により乾燥させ、溶媒を回転蒸発器により蒸発させ、真空において蒸留した。1-n-ブチル-3,3-ジメチル-1,2-ジアザシクロプロパン(化合物2)を、収率82%で調製した。

【 0 0 6 8】

図2は、化合物7の¹H NMR-スペクトルを提供し、図3は、化合物9の¹H NMR-スペクトルを提供している。

【 0 0 6 9】

式Iの化合物を調製するために実行した合成手順は、下記の刊行物において十分に説明

10

20

30

40

50

されている：

1. E. Schmitz、及びD. Habischの文献、Chem. Ber., 1962, 95, 680.
2. RRR. Ohme、E. Schmitz、及びL. Sterkの文献、J. Pract. Chem., 1968, 37, 257.
3. C.J. Paget、及びC.S. Davisの文献、J. Med. Chem., 1964, 7, 626.
4. A.A. Dudinskaya、A.E. Bova、L.I. Khmel' nitskii、S.S. Novikovの文献、Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci., 1971, 20, 1419.
5. A.N. Mikhailuyk、N.N. Makhova、A.E. Bova、L.I. Khmel' nitskii、S.S. Novikovの文献、Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci., 1978, 27, 1367.
6. N.N. Makhova、V.Yu. Petukhova、L.I. Khmel' nitskiiの文献、Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci., 1982 31, 1858.
7. V.V. Kuznetsov、N.N. Makhova、Yu.A. Strelenkoの文献、Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci., 1991, 40, 2496.
8. G.V. Shustov、S.N. Denisenko、M.A. Shokhen、及びR.G. Kostianovskiiの文献、Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci., 1988, 37, 1665.
9. A.N. Mikhailuyk、V.Yu. Petukhova、及びN.N. Makhovaの文献、Mendeleev Commun., 1997, 60.
10. N.N. Makhova、A.N. Mikhailuyk、V.V. Kuznetsov、S.A. Kutepov、及びP.A. Belyakovの文献、Mendeleev Commun., 2000, 182.
11. V.Yu. Petukhova、V.V. Kuznetsov、A.V. Shevtsov、Yu.A. Strelenko、N.N. Makhova、K.A. Lyssenko、及びM.Yu. Antipinの文献、Russ. Chem. Bull. Int.Ed., 2001, 50, 440.
12. A.V. Shevtsov、V.Yu. Petukhova、N.N. Makhova、及びK.A. Lyssenkoの文献、Russ. Chem. Bull. Int.Ed., 2002, 51, 1492
13. N.N. Makhova、V.Yu. Petukhova、及びV.V. Kuznetsovの文献、ARKIVOC, 2008 (i), 128.

10

20

【0070】

下記の生物学的実施例は、抑うつ障害の症状の予防及び治療のための、式Iの化合物の可能性のある有用性を明らかにするために、例示しているが、本発明を限定するものではない。

【0071】

(生物学的実施例)

(実施例1. 黒色箱及び白色箱試験)

黒色及び白色試験(明暗試験とも称す)は、明るく開放的な領域を避け、新たな環境を探索する、齧歯類の生来の性向の葛藤を基にしている。各コンパートメントの探索に費やす相対時間は、動物の不安レベルを示し：明るく照らされた領域の回避は、「不安様」行動を反映していると考えられる。抗不安薬による処置時には、齧歯類は、より多くの時間をこの領域で費やし、これは意図される不安症の軽減に起因した作用である。

【0072】

C57BL/6Jマウスを、本発明の化合物により腹腔内で処置し、次に式Iの化合物の抗不安薬有効性を、明ゾーンへ進入する回数を概算することにより、評価した(表1参照)。

40

【0073】

(実施例2. 学習性無力試験)

マウスにおける学習性無力試験は、化合物の抗うつ薬有効性を決定するための、周知の動物モデルである。基本的に動物が無力であることを学習した時点で、抗うつ薬が投与された場合、動物は無力であることを学習せず、且つそれらの環境を制御しようと努力し始める。

【0074】

C57BL/6Jマウスを、腹腔内による致死量の1/3又は1/13に相当する投与量の化合物製剤により腹腔内で処置し、次に化合物の抗うつ活性を、動物がストレスを回避しようとしないう期間として、潜伏時間(latency time)を概算することにより、評価した(表1参照)。

50

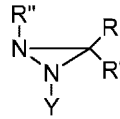
【 0 0 7 5 】

(実施例3. 毒性試験)

哺乳動物に対する毒性を、式Iの化合物のC57BL/6Jマウスへの腹腔内注射後に測定した。致死量中央値(LD₅₀)を、先に説明されたように計算した(表1参照)。

表1

【表 1】



化合物		進入回数 , %*	無動時間, %*		LD50, mg/kg
			1/3 LD50	1/13 LD50	
1	R=Me, R'=H, R''=Me, Y=H	75**	91	95	680
2	R=Me, R'=Me, R''=n-Bu, Y=H	71**	81**	97	930
3	R=n-C6H13, R'=H, R''=n-Bu, Y=H	63**	83**	91	1000
4	R=Me, R'=Me, R''=Me, Y=H	64**	91	91	1380
5	R+R'=(CH2)5-, R''=Me, Y=H	75**	85	94	250
6	R=Me, R'=Me, R''=シクロ-C6H11, Y=H	22**	72**	78**	360
7 (MP-5)	R=Me, R'=Me, R''=-CH2CH2Ph, Y=H	25**	66**	76**	570
8	R=1-イソ-プロピル-1,2- diazacyclopropan-3-yl, R'=H, R''=イソ-Pr, Y=H	39**	60**	67**	200
9 (MP-2)	R+R'=(CH2)5-, R''=-CH2CH2Ph, Y=H	102	36**	63**	240
10	R=Me, R'=Me, R''=-CH2CH2OH, Y=H	98	36**	69**	413
11	R=Me, R'=Me, R''=-CH2CH2CH2OH, Y=H	36**	74**	75**	600
12	R=Me, R'=Et, R''=-CH2CH2CH2OH, Y=H	66**	65**	76**	887
13	R=Me, R'=Me, R''=- CH2CH2C(O)OEt, Y=H	42**	55**	76**	1410
14	R=Me, R'=-CH2NH2, R''=CH2CH2NH2,	45**	75**	76**	1000

	Y=H				
15	R=Me, R'=Me, R''=イソ-Pr, Y=H	50**	80**	87**	880
16	R=n-Pr, R'=H, R''=-CH ₂ C(O)OEt, Y=H	75**	71**	80**	2200
17	R=n-Pr, R'=H, R''=- CH ₂ CH ₂ C(O)OMe, Y=H	70**	59**	76**	1880
18	R=n-Pr, R'=H, Y=H, R''=- CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(O)Me	45**	39**	59**	1925
19	R=n-Pr, R'=H, Y=H, R''=-(CH ₂) ₅ C(O)OMe	78	54**	67**	1400
20	R=Et, R'=H, Y=H, R''=- CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(O)Me	66**	56**	79**	2976
21	R=R'=Me, Y=H, R''=-CH ₂ CH ₂ C(O)Me	64**	73**	85**	4750

* データは、100%とみなした対照(非-処置動物)に対する割合(%)として表した。

** p<0.05、対照(非-処置動物)と比較。

10

20

【0076】

(実施例4 行動的絶望試験(ポーソルト試験)における本発明の化合物の抗うつ作用の試験)

本化合物の抗うつ作用を、体重24~30gの成熟した異系交配したホワイト系雄マウスについての試験において評価した。

【0077】

本試験は、「抗うつ活性を有する物質における活性の試験に関する方法論的指針(Methodological Guidelines on studies of activity in substances which have antidepressant activity)」(Andreeva N.I.の文献、2005)ー抑うつ様状態に関する方法ーマウスでの実験用に改変されたポーソルト行動無力化試験(行動的絶望)(Porsolt behavioral helplessness test (behavioral despair) which is modified for experiments on mice)(Porsolt RD、Bertin A.の文献、1977)に説明されている、基本的方法により行った。

30

【0078】

実験プロトコールに従い、動物を、水を満たした容器に移した(容器の直径10cm、深さ30cm)。水温は、25℃のレベルに維持した。マウスは、容器から逃走することも又は支えを見つかることもできず、これは嫌悪(心地悪い)状況を解決しようと試み、迅速に動き始めた。これらの試みが無効であることを確認すると、動物は、諦め、且つ全く無動であり続けるか又はわずかに運動を残す典型的姿勢で、水中で動かなくなった(hang up)。

【0079】

この試験においては、抑うつ様状態の強度を、無動時間により評価した。抗うつ活性を持つ物質は、この状態を緩和し、無動時間を減少した。

40

【0080】

この実験は、2日間続けた。1日目に、各動物を、水を満たした円筒形容器に15分間移した。2日目に、動物を再度、水の入った円筒形容器に6分間移し、この間に、活発な水泳時間及び無動時間を測定し、次にこれらの値を使用し、各群の平均値を算出した。

【0081】

水の入った容器に移した、対照動物は、逃避するために活発な水泳運動を始め、その後諦め、且つ小さくもがく運動(rowing movements)を行いながら、水中に漂い(hang in)、頭を水面下に維持した。

【0082】

50

試験結果：

ジアジリジン：MP-9、MP-10、MP-13及びMP-15。

表2 行動的絶望試験(ポーソルト試験)における化合物MP-9、MP-10、MP-13及びMP-15の抗うつ活性、平均±SEM

【表2】

群、投与量	無動時間(秒)	活発な水泳時間(秒)
対照	332.69±7.61	25.59±7.51
MP- 9, 50 mg/kg i/p	209.71±27.84*	149.19±27.94*
MP-10, 50 mg/kg i/p	197.49±30.51*	160.75±30.42*
MP-13, 50 mg/kg i/p	245.28±23.51*	113.54±23.43*
MP-15, 50 mg/kg i/p	287.29±18.73	71.98±18.61*

*-p<0.05 対照群(i/p)と比較して、有意差あり

【0083】

化合物MP-15は、対照と比較して活発な水泳時間を有意に増加し、且つ無動時間を減少する傾向があった。

化合物MP-11は、ポーソルト行動的絶望試験において、行動の値を有意に変更しなかった。

抗うつ活性の減少の順に、化合物は以下のように並べた：MP-10>MP-9>MP-13>MP-15。

【0084】

そのようなポーソルト行動的絶望試験は、化合物MP-9、MP-10及びMP-13は、投与量50mg/kg(単回、腹腔内投与)では、顕著に有意な抗うつ作用を有し、化合物MP-15は、軽度の抗うつ作用を有したことを示した。

【0085】

(実施例5)

類似試験において、ジアジリジンMP-6(投与量70mg/kg)は、対照と比較して、無動時間を有意に減少し、且つ活発な水泳時間を有意に増加し(4.18倍)、これは本化合物の抗うつ作用を示した(表3)。

【0086】

表3. ポーソルト行動的絶望試験における化合物MP-6の作用、平均±SEM

【表3】

群、投与量	無動時間(秒)	活発な水泳時間(秒)
対照	346.16±6.90	11.53±7.07
MP-6, 70 mg/kg i/p	310.75±10.51*	48.16±10.32*

*-p<0.05 対照群と比較して、有意差あり

【0087】

(実施例5 ジアジリジンMP-2、MP-5、MP-6、MP-7、MP-9、MP-10、MP-11、MP-13、MP-15の不安緩解(抗-パニック)作用の試験)

化合物の不安緩解(anxyolytic)作用を、ホワイト系雄のマウス系統Balb/体重22~26gについての試験において試験した。

本試験においては、抗不安薬の評価に関して、基本的試験「高架式十字型迷路」を使用した(Voronina T.A., Seredenin S.B.の文献、2005; Pellowらの文献、1985; Oliver Bら

の文献、1991；Voronina T.A.らの文献、2006)。

【0088】

この迷路は、寸法20×5cmの交差したアーム(枝)を示した。2個の反対側の枝は、高さ15cmの垂直な壁を有し(暗アーム)、且つ他の開放アームは、開放され、壁を有さなかった(開放明アーム)。この迷路は、床から20cmに高架されていた。中心のプラットフォームは、アームの交差部に位置し、寸法は5×5cmであった。動物は、尾を開放明アームへと向けて、中心領域に移した。各動物の総観察時間は、5分間であった。

【0089】

下記の値を記録した：開放アーム及び閉鎖アームへの進入回数、開放アーム及び閉鎖アームでの滞在時間、中心領域滞在時間、糞便ボラス(fecal boluses)の数。

10

様々な化学構造及び作用様式の抗不安薬は、動物が、迷路の開放アームにおいて高さや光への恐怖を覚えた場合には、新たな条件に配置したマウスにおいて、不安症を軽減した。

【0090】

高架式十字型迷路の試験において対照動物の行動は、明白な不安症により特徴付けられ、動物は、殆どの時間を閉鎖アームに滞在し、少ない時間を開放アームに滞在し、稀に中央領域を訪れ、多くの腸管運動を有した(表4)。

【0091】

全ての被験化合物：MP-2、MP-5、MP-6及びMP-7は、基本的試験「高架式十字型迷路」において、不安緩解活性を有したことが、確立された。これらの化合物の不安緩解作用は、開放アームの滞在時間及び進入回数を確実に増加するそれらの能力に加え、対照と比べ、開放アーム滞在時間と総観察時間の間の比(抗-不安症指数)の増加として示された(表4)。化合物MP-5は、最大の不安緩解作用を有した。

20

【0092】

【表 4】

表4. 高架式十字型迷路試験における動物行動に対する化合物MP-2、MP-5、MP-6及びMP-7の作用、平均±SEM

群、投与量	排便数	開放アームの滞在時間(秒)	開放アーム進入回数	閉鎖アーム滞在時間(秒)	閉鎖アーム進入回数	開放アーム滞在時間と総観察時間(300秒)の間の比(抗-不安症指数)
対照	2.2±0.39	15.1±6.38	1.4±0.45	192.8±14.3	7.6±0.7	0.1±0.03
MP-2, 70 mg/kg i/p	0*	76.6±9.8*	5.2±0.7*	157.6±9.9	9.2±0.7	0.32±0.03*
MP-5, 70 mg/kg i/p	0.4±0.2*	197.7±23.4*	4.6±0.5*	51.46±12.8*	2.2±0.6*	0.77±0.06*
MP-6, 70 mg/kg i/p	1.4±0.5	57.0±12.4*	5.0±1.0*	142.0±16.1*	8.8±0.9	0.32±0.03*
MP-7, 70 mg/kg i/p	1.2±0.5	87.1±13.1*	5.6±0.5*	125.9±15.9*	8.6±0.9	0.41±0.06*

p<0.05 対照群と比較して、有意差あり

【0093】

化合物MP-5の投与後、それぞれ、対照との比較において、開放アーム滞在時間は、13.1倍増加し、開放アーム進入回数は、3.3倍増加した。

【0094】

化合物MP-5は、抗不安症指数を有意に増加した。そのため化合物MP-5の投与後、開放アーム滞在時間と総観察時間の間の比は0.77±0.06であったのに対し、対照の値は0.1±0.0

10

20

30

40

50

3であった(表4)。化合物MP-2、MP-6及びMP-7も、基本的試験「高架式十字型迷路」において、不安緩解活性を有し、これは開放アーム滞在時間及び進入回数において対照と比較して有意な増加を示し、更には開放アーム滞在時間と総観察時間の間の比として計算される抗不安症指数の増加を示した(表4)。

【0095】

化合物MP-2及びMP-5は、不安症の身体-植物状態成分(somatic-vegetative component)を表している、迷路における糞便ボーラスを、対照と比較して有意に減少した(表4)。

【0096】

そのため単回投与量70mg/kg(i/p)で摂取された、被験化合物MP-2、MP-5、MP-6及びMP-7全ては、試験「高架式十字型迷路」において、不安緩解活性を有し、不安症の行動値(時間パラメータ及び運動パラメータ)及び身体-植物状態値の両方に影響を及ぼした。

10

【0097】

【表 5】

ジアジリジンMP-9、MP-10、MP-11、MP-13、MP-15
表5. 試験「高架式十字型迷路」におけるBalb/c系マウスの行動に対するMP-9、MP-10、MP-11、MP-13及びMP-15の作用
(40分間の単回i/p投与量、平均±SEM)

群、投与量	糞便 ポークラス数	進入回数の 総数	開放アームの 滞在時間(秒)	開放アーム 進入回数	閉鎖アーム 滞在時間(秒)	閉鎖アーム 進入回数	開放アームでの 観察時間(300秒)	開放アーム 進入回数/ 進入回数の 総数
対照, N=10	1.6±0.34	14.1±1.4	90.47±12.26	5.4±0.82	137.9±13.37	8.7±0.75	0.30±0.04	0.37±0.03
MP-9, 50 mg/kg, n=10	0.4±0.22*	20.4±1.94*	130.14±8.76*	11.0±1.09*	87.61±7.79*	9.4±1.02	0.43±0.03*	0.54±0.02*
MP-10, 50 mg/kg, n=10	0.7±0.34	20.5±2.66*	105.97±17.55	12.2±2.04*	102.55±20.14	8.2±0.84	0.35±0.06	0.55±0.05*
MP-11, 50 mg/kg, n=10	0.7±0.26*	23.6±1.42*	155.48±13.66*	13.8±1.17*	107.03±10.87	9.8±0.49	0.52±0.05*	0.58±0.03*
MP-13, 50 mg/kg, n=10	0.7±0.21*	16.6±1.22	98.65±16.43	9.3±1.21*	85.16±13.29*	7.2±0.87	0.33±0.06	0.55±0.06*
MP-15, 50 mg/kg, n=10	0.1±0.1*	20.4±2.51*	123.08±8.19*	12.9±2.29*	68.24±11.1*	7.5±0.5	0.41±0.06	0.57±0.06*

*-p<0.05 対照との比較において、マン-ホイットニー検定に従い、有意差あり。

【0098】

単回投与量50mg/kg(i/p)で投与した被験化合物MP-9、MP-10、MP-11、MP-13、及びMP-15
全ては、試験「高架式十字型迷路」において、顕著な不安緩解活性の様々な程度を有し、

10

20

30

40

50

不安症の行動値(時間パラメータ及び運動パラメータ)及び身体-植物状態値(糞便ボーラス)の両方に影響を及ぼした。

【0099】

化合物MP-11、MP-9及びMP-15は、有意に増加した開放アームにおける動物の滞在時間及び開放アーム進入回数、減少した糞便ボーラス数、並びに増加した開放アーム滞在時間と総観察時間の間の比(抗-不安症指数)である、試験「高架式十字型迷路」の行動値において示された最大の不安緩解活性を有した。化合物MP-13の不安緩解作用は、全ての値では示されず、且つ化合物MP-10は、開放アーム進入回数に加え、進入の総数を有意に増加し、このことは不安緩解作用及び刺激作用の両方を示すことができる。

【0100】

(実施例6 オープンフィールド試験におけるジアジリジン：MP-2、MP-5、MP-6、MP-7、MP-9、MP-10、MP-11、MP-13、MP-15の鎮静化／活性化作用の試験)

(ジアジリジンMP-2、MP-5、MP-6、MP-7)

(試験方法)

これらの化合物の鎮静化／活性化作用は、体重24～30gの成熟した異系交配した雄マウスにおける実験で試験した。

本試験において、オープンフィールド試験を行った(Voronina T.A.、Seredenin S.B.の文献、2005)。

【0101】

システム「オープンフィールド」は、高さ15cmの壁のある、寸法60×60cmの、正方形の場所であり；チャンバー床は、直径4cmのジョイントの交差(intersection)で16個の穴を伴う、20×20cmの9つの四半分(quadrant)に分割した。

【0102】

オープンフィールド試験における動物の行動は、3分間評価し、水平運動活動(横断した線の数)、垂直運動活動(姿勢の数)、探索活動(動物がその頭を>50%穴に入れた場合の、探索した穴の数)、グルーミングエピソードの数、及び糞便ボーラスを記録した。

【0103】

動物は、6群に無作為化した：

対照－マウス10匹

MP-2、MP-5、MP-6、MP-7の投与量70mg/kg－マウス10匹

【0104】

化合物MP-2、MP-5、MP-6、MP-7は、実験の40分前に、単回腹腔内投与量70mg/kgで、マウスの体重100gにつき0.1mlの容量で、投与した。対照動物は、等量の蒸留水を摂取した(マウスの体重100gにつき0.1ml)。

【0105】

(試験結果：)

オープンフィールドにおける動物の水平運動活動に対する化合物の作用。

化合物MP-5及びMP-6は、対照と比較して、オープンフィールドにおける動物の水平運動活動を有意に増加したことが、特定された(表6)。化合物MP-5は、最大作用を有し、これは対照と比較して、水平運動活動を37%減少した。

化合物MP6は、水平運動活動を20.2%減少した。

【0106】

表6. オープンフィールド試験におけるマウス行動に対する化合物MP-2、MP-5、MP-6、及びMP-7の作用、平均±SEM

10

20

30

40

【表 6】

群	水平活動	垂直活動	穴探索活動
対照	116.5±3.04	29.3±2.47	28.2±1.61
MP-2, i/p, 70 mg/kg	109.8±6.36	17.3±2.69*	11.5±1.28*
MP-5, i/p, 70 mg/kg	73.4±2.45*	13.8±1.12*	2.3±0.54*
MP-6, i/p, 70 mg/kg	93.0±6.08*	22.4±1.45	15.7±1.1*
MP-7, i/p, 70 mg/kg	114.7±9.39	27.5±2.44	11.0±1.27*

*-p<0.05 対照群との比較において、スチューデント検定。

【0107】

オープンフィールドにおける動物の垂直運動活動に対する化合物の作用。

化合物MP-2及びMP-5は、対照と比較して、オープンフィールドにおける動物の垂直運動活動を有意に減少した。そのように、対照動物の垂直運動活動値と比較して、化合物MP-5は、マウスの垂直活動を52.9%減少し、化合物MP-2は41%減少した。

【0108】

オープンフィールド試験における動物の行動に対する化合物の作用。

オープンフィールド試験における探索活動は、穴探索行動を基に評価した。

全ての被験化合物(MP-2、MP-5、MP-6、及びMP-7)は、対照と比較し穴探索行動の有意な減少を示し、動物の探索活動を減弱することができた。穴探索行動の最大の減少は、化合物MP-5の投与において認められ、これは対照群と比較して12.3倍値を減少した。化合物MP-2及びMP-7は、穴探索行動を2.5倍減少し、化合物MP-6は、1.8倍減少した。

【0109】

得られたデータは、化合物MP-2、MP-5、MP-6の鎮静化活性を示した。

化合物MP-5は、最大の鎮静化活性を示し、水平及び垂直運動活動、並びに穴探索行動の全ての値が減少した。

化合物MP-6は、水平運動活動及び探索行動は減少したが、垂直運動活動は変化しなかった。

化合物MP-2は、垂直運動活動及び探索行動は減少したが、水平運動活動は変化しなかった。

【0110】

(ジアジリジンMP-9、MP-10、MP-11、MP-13、MP-15)

試験方法は、前述のものと同一であった。

試験結果は、表7に示した。

【0111】

表7. オープンフィールド試験におけるホワイト系異系交配マウスの行動に対するMP-9、MP-10、MP-11、MP-13、及びMP-15の作用、平均±SEM

10

20

30

【表 7】

群	水平活動	垂直活動	穴探索活動
対照, n=10	72.3±6.77	18.7±2.37	13.6±1.83
MP-9, i/p, 50 mg/kg, n=10	82.3±7.24	22.1±2.59	9.9±0.69
MP-10, i/p, 50 mg/kg, n=10	78.7±5.53	18.9±2.82	13±1.74
MP-11, i/p, 50 mg/kg, n=10	92.4±7.23	24.6±1.48*	13±1.45
MP-13, i/p, 50 mg/kg, n=10	91.1±3.41*	28.3±2.44*	15.3±1.57
MP-15, i/p, 50 mg/kg, n=10	105.8±6.25*	29.7±2.07*	12.3±1.43

*-p<0.05 対照群との比較において、スチューデント検定。

【0112】

そのように、オープンフィールド試験における運動活動及び探索活動に対する単回腹腔内投与量50mg/kgでの化合物MP-9、MP-10、MP-11、MP-13、及びMP-15の作用に関する試験は、化合物MP-13及びMP-15は、対照と比較して、オープンフィールド試験における水平運動活動を有意に減少し、且つ化合物MP-11、MP-13、及びMP-15は、垂直運動活動を増加したことを示した。化合物MP-9、MP-10、MP-11、MP-13、及びMP-15は、穴探索行動に従う、オープンフィールド試験における動物の探索活動に対しては、統計学的に信頼できる作用を有さなかった。得られたデータは、化合物MP-11、MP-13、及びMP-15の軽度の活性化作用を示唆した。オープンフィールドにおけるマウスの増加した水平及び垂直運動活動の合計値により、化合物MP-15は最大の活性化作用を有した。

【0113】

(実施例7 アンフェタミン群毒性試験)

アンフェタミン群毒性試験は、多くの研究者により使用され、且つ神経遮断活性を検出する信頼できる方法であることがわかっている。

Derlet R.W., Albertson T.E., Rice P.の文献、(1990)、「アンフェタミン毒性に対する防御(Protection against amphetamine toxicity)」、Am. J. Emerg. Med, 8, 105-108。

【0114】

実験は、体重18～24gの雄マウスにおいて行った。動物20匹を、実験の各シリーズにおいて使用した(対照10匹及び被験10匹)。対照マウスには、アンフェタミン20mg/kgを皮下注射し、且つアンフェタミンLD50投与量の1/3の投与の40分前に、マウスに被験化合物を注射した。アンフェタミン投与後24時間以内に死亡した動物の数を記録した。結果は、表8に示している。

【0115】

表8. アンフェタミン群毒性試験結果

【表 8】

化合物番号	アンフェタミン群毒性 (死亡したマウスの割合(%))
対照	100%
化合物 1	50%
化合物 16	0%
化合物 17	0%
化合物 4	40%

*-p<0.05 対照群との比較においてスチューデント検定。

【0116】

前記実施例は、本実施例の化合物は、抗うつ薬、抗不安薬及び神経遮断薬として、非常に有望であることを明らかにしている。まとめると、様々な病因の精神障害及び神経障害を治療するための薬物の新規クラスが、本発明において調べられた。

【0117】

本発明のいくつか特定の形状が、例示され且つ説明されているが、本発明の精神及び範囲から逸脱しない限りは、本文及び図面において詳述された本発明の様々な変更及び組合せを行うことができることは明らかであろう。例えば、構築(construction)の材料、構築の方法、具体的寸法、形状、有用性又は適用性への言及はまた、任意の様式への限定を意図せず、且つ他の材料及び寸法へ置き換えることができ、本発明の精神及び範囲内に留まっている。例えば、本明細書に説明された一般式Iの化合物は、本特許において説明された方法に従い、当業者により得ることができる。置換基又はそれらの保護された誘導体は、出発(starting)材料の一部であってよい。一部の置換基の保護基は、当業者に公知の方法により、取り除くことができ、且つ例えば、通常の有機合成の著書及び教本において容易に入手可能である。従って、添付された請求項によるものを除き、本発明は限定されることは意図されてはいない。

【0118】

前述のように、本明細書に説明された化合物は、塩基性の性質を有し、従って、胃内で認められるような、酸性環境においては、分解に供される。この分解の可能性に対処するために、本化合物は、腸溶性コーティング剤形又はカプセル剤中の腸溶性コーティングペレットで投与されることができる。腸溶性医薬製剤は、その製品が、患者の胃を変化せずに通過し、それが胃を出て小腸に進出した時点で、迅速に溶解し、且つ活性成分を放出するような様式で、製造される。そのような形成は、長期間使用されており、且つ従来は錠剤又はペレットの形状であり、ここで活性成分は、錠剤又はペレットの内側部分内にあり、且つフィルム若しくはエンベロップ、胃などの酸性環境においては不溶性であるが小腸などのほぼ中性環境においては可溶性である「腸溶性コーティング」内に封入されている。

【0119】

本化合物は、a)本化合物及び医薬として許容し得る賦形剤からなるコア；b)任意の分離層；c)腸溶性ポリマー及び任意に医薬として許容し得る賦形剤を含有する腸溶性層；並びに、d)任意の仕上げ層：を含む、腸溶性コーティングペレットの形状で提供することができる。

【0120】

(コア)

本ペレットに関して好ましいコアは、化合物-含有層を不活性ビーズに塗布することにより調製される。そのような不活性ビーズは、薬科学において常用され、且つ全ての工業国において容易に購入される。好適なビーズは、製薬に加え製薬における使用のための、デンプン及びショ糖から調製されたものである。しかし例えば、微晶質セルロース、植物ガム、ワックス、及び同類のものを含む、いずれかの医薬として許容し得る賦形剤のビーズを、使用することができる。不活性ビーズの主な特徴は、ペレット内の薬物及び他の賦形剤の両方に関して、並びにペレットを最終的に摂取するであろう患者に関して、不活性であることである。ビーズのサイズは、製造されるべきペレットの望ましいサイズによって決まる。概して、ペレットは、0.1mmと小さいか、又は2mmと大きいことができる。直径約0.5～約1.5mmの望ましいサイズ範囲の仕上がったペレットを提供するために、好適なビーズは、約0.3～約0.8mmである。ビーズをデュロキセチンでコーティングする簡便な方法は、ビーズが、粘稠な液体又は結合剤により湿潤され、デュロキセチンが粉末として添加され、この混合物が乾燥される、「粉末コーティング」プロセスである。そのようなプロセスは、製薬産業の実践において通常実行され、且つ好適な装置が日常的に使用されている。

【0121】

追加の固形物を、本化合物と共にこの層に添加することができる。これらの固形物は、流動を補助し、静電荷を減少し、嵩の構築を補助し、且つ平滑面を形成するために必要とされるコーティングプロセスを促進するために、添加することができる。タルク、カオリン、及び二酸化チタンなどの不活性物質、ステアリン酸マグネシウム、微細二酸化ケイ素、クロスポビドン、及び乳糖などの滑沢剤を、使用することができる。そのような物質の量は、製品の約1%の十分の幾つから、最大は製品の約20%までの範囲である。そのような固形物は、平滑面を作製するために、50ミクロン未満の細かい粒子サイズでなければならない。

【0122】

本化合物は、湿っている場合には粘稠且つ接着性であり、乾燥すると強固な凝集性のフィルムとなる、医薬賦形剤を噴霧することにより、ビーズへ接着するように製造される。薬科学者は、そのほとんどはポリマーである多くのそのような物質を承知しており且つ常用している。

【0123】

好ましいそのようなポリマーとしては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びポリビニルピロリドンが挙げられる。追加のそのような物質としては、例えば、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アカシアゴム及びゼラチンが挙げられる。接着性の賦形剤の量は、本製品の約1%の十分の幾つから約5%までの範囲内であり、大部分はビーズへ接着されるべき化合物の量に応じて決まる。

【0124】

(分離層)

化合物-含有コアと腸溶性層の間の任意の分離層は、必要とはされないが、本化合物と腸溶性ポリマーの間に何らかの有害な相互作用が存在する場合には、製剤上有益な特徴がある。分離層の他の機能は、腸溶性層の塗布のための平滑な基板を提供すること、ペレットの酸性条件に対する抵抗性を延長すること、及び本化合物を光への曝露から保護することにより安定性を改善することである。

【0125】

分離層の平滑化の機能は、純粋に機械的であり、その目的は、腸溶性層の被覆を改善すること、及びコア上の隆起及び不整により引き起こされるその中の薄いスポットを避けることである。従って、より平滑で不整のないコアが製造され、分離層中にはより少ない材料が必要とされ、並びに分離層の平滑化の特徴に関する必要性は、本化合物が極めて細かい粒子サイズであり、且つコアが真の球形にできる限り近く製造される場合には、全体的に回避することができる。

【0126】

場合によっては、分離層はまた、製品の水分中に溶解されたコア又は腸溶性層の成分の移動に対する拡散障壁としても作用することができる。分離層はまた、二酸化チタン、酸化鉄及び同類のものなどの物質によるその不透明化により、光障壁として使用することもできる。

【0127】

概して、分離層は、凝集性又は高分子性の材料、及び充填剤を構成する細粉化された固形賦形剤により構成される。糖が分離層中に使用される場合、これは、水溶液の形で塗布され、且つ分離層と一緒に付着(stick)する凝集性物質の一部又は全部を構成する。糖に加えて又は糖の代わりに、高分子材料も、分離層において使用することができる。分離層の接着及び凝集を増大するために、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース及び同類のものなどの物質を、少量で使用する事ができる。

【0128】

更に分離層の平滑性及び堅牢性を増大するために、分離層において充填剤の賦形剤を使用することは、妥当である。細粉化されたタルク、二酸化ケイ素及び同類のものなどの物

10

20

30

40

50

質は、医薬賦形剤として例外なく許容されており、且つ分離層を充填し且つ平滑化するためにその状況において簡便であるので、添加することができる。

【0129】

分離層は、化合物-含有層の調製において説明されたように、糖又は高分子材料の水溶液の噴霧により、充填剤中のダスティングにより、塗布することができる。しかし充填剤が、糖及び／又は高分子材料の溶液中に懸濁液として全体に分散され、且つこの懸濁液がコア上に噴霧され、乾燥される場合には、分離層の平滑度及び均質性は、改善される。

【0130】

(腸溶性層)

腸溶性層は、本化合物との相溶性に関して選択されなければならない、且つ望ましいpH-依存性の放出を提供する、腸溶性ポリマーで構成される。腸溶性ポリマーの例としては、以下が挙げられる：(メタ)アクリレートコポリマー、シェラック、HPMCP(フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、CAP(酢酸フタル酸セルロース)、HPMC-AS(酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、ポリビニルアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、共重合されたメタクリル酸／メタクリル酸メチルエステル、例えば商品名Eudragit L 12.5若しくはEudragit L 100で公知の化合物(Rohm Pharma社)など、又は腸溶性コーティングを得るために使用される類似の化合物。腸溶性コーティング層は、任意に例えばセタノール、トリアセチン、商品名Citroflexで公知のもの(Pfizer社)などのクエン酸エステル、フタル酸エステル、コハク酸ジブチル、又は類似の可塑剤などの医薬として許容し得る可塑剤を含有することができる。可塑剤の量は、通常各腸溶性コーティングポリマーについて最適化され、且つ通常腸溶性コーティングポリマーの1~20%の範囲内である。タルクなどの分散剤、着色剤及び顔料も、腸溶性コーティング層に含むことができる。

【0131】

(仕上げ層)

腸溶性層の外側の仕上げ層は、全ての場合に必要ではないが、製品の精巧性(elegance)及びその取り扱い、貯蔵及び機械加工性を改善することが多く、且つその上更に恩恵を提供することができる。最も単純な仕上げ層は、単にペレットの表面上に単にダスティングされた、少量の、約1%未満のタルク又は二酸化ケイ素などの帯電防止成分である。別の単純な仕上げ層は、ペレットを更に平滑にし、静電荷を減少し、ペレットが一緒に付着する傾向を防止し、並びに表面の疎水性を増大するために、ペレットの循環する塊上に溶解される蜜ろうなどの、少量の、約1%のワックスである。

【0132】

より複雑な仕上げ層は、成分の最後に噴霧された層を構成する。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン及び同類のものなどの高分子材料の薄層は、約1%の十分の幾つかから約3%までの量で、塗布されることができる。この高分子材料はまた、乳白剤、タルクなどの増量剤、又は着色物質、特に赤色又は黄色酸化鉄などの不透明の微細着色剤の懸濁液を保持することができる。そのような層は、胃内で迅速に溶解除去され、本化合物を保護するための腸溶性層を残すが、製品の医薬としての精巧性及び力学的損傷からの保護のための追加の手段を提供する。

【0133】

下記の製剤実施例は、開示された化合物の製剤の製造における指針を提供する。

(製剤実施例1)

(化合物10mg／カプセル剤)

【表 9】

成分	量(mg)
ビーズ	
微晶質セルロース	30.00 mg
薬物層	
化合物 I	11.23
β -乳糖	48.77
架橋ポリビニルピロリドン	6.00
ヒドロキシプロピルセルロース	0.72
タルク	8.00
分離層	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.20
ポリエチレングリコール6000	4.60
タルク	13.90
二酸化チタン	1.20
腸溶性層	
HPMC-AS LF(信越化学社)	44.70
クエン酸トリエチル	10.70
タルク	13.40
仕上げ層	
サラシミツロウ	1.90
水和された二酸化ケイ素	0.40
総重量	196.70

【0134】

薬物層は、3.6kgのバッチサイズで、CF造粒装置内のビーズへ添加した。

ヒドロキシプロピルセルロースを、最小量の水の中に溶解し、この溶液を、ビーズの攪拌しているバッチへゆっくり噴霧すると同時に、本化合物、乳糖及びクロスポビドンを、混合物として、粉化(dusting)による喪失を伴わずにビーズへ接着するような速度で、断続的に添加する。薬物層が完全に形成された時点で、タルクを同じ様式で添加し、且つビーズを55℃の炉で1.5時間乾燥し、その後20及び42メッシュスクリーンの間で分級する。次に、分離層を、Wursterカラム(Uni-Glatt、Glatt Air Techniques社、ラムジー、N.J.)内で塗布する。ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリエチレングリコールを、水中に溶解し、並びにタルク及び二酸化チタンを、ホモジナイザーにより、この溶液中に分散する。得られた懸濁液を、Wursterカラムにおいて分級されたビーズ上に噴霧する。

【0135】

腸溶性コーティング懸濁液を、最初にクエン酸トリエチルを水中に溶解し、この溶液を15℃まで冷却し、この冷溶液中にHPMCAS-LFの7重量/容量%懸濁液を調製することにより、調製する。HPMCAS-LF及びタルクを、発泡又はポリマー凝集塊の形成を避けるために、慎重に、ゆっくり添加する。次に、部分的に形成された顆粒を、Wursterカラムを備えた、流動床コーティング装置に添加する。このバッチは、70℃～80℃の空気により流動化され、且つ腸溶性懸濁液を、バッチに噴霧し、噴霧速度及び空気流を、適切な攪拌を提供し且つ凝集を回避するように調節する。この添加が完了した時点で、バッチを乾燥するために、空気流を30分間継続する。

【0136】

最後に、この製品に、60℃の流動床内で、蜜ろうを添加することにより、仕上げ層を作製する。冷却後、このペレットへ、水和された二酸化ケイ素を添加し、Wursterカラム内で混合する。その後このバッチを、冷却し、#3号ゼラチンカプセルに充填する。

【0137】

(製剤実施例2及び3)

(錠剤コアバッチの製造)

【表10】

成分	実施例2 量(g)	実施例3 量(mg)
化合物I	400	426
無水乳糖	420	409
架橋ポリビニルピロリドン	100	100
無水炭酸ナトリウム	15	--
メチルセルロース	12	12
蒸留水	200	200
ステアリン酸マグネシウム	30	30

10

20

【0138】

本化合物、乳糖、ポリビニルピロリドン、及び炭酸ナトリウムの粉末混合物を、均質化し、且つメチルセルロース及び水の溶液により、造粒した。この湿った塊を、流動床乾燥機において、入口空気温度+50℃を使用し、30分間乾燥させた。乾燥した混合物を次に、開口部0.5mmの篩を通させた。ステアリン酸マグネシウムと混合した後、この顆粒を、打錠機において、6mmパンチを使用し、錠剤とした。錠剤の重量は、100mgであった。

30

【0139】

(サブコーティング)

実施例2の錠剤を、有孔のコーティングパン装置を使用し、水溶液中のヒドロキシプロピルメチルセルロースおよそ10重量%により、サブコーティングした。実施例3の錠剤は、乾式コーティング技術を使用し、サブコーティングした。無水乳糖(4,000g)、ポリビニルピロリドン(PVP)(180g)、95%エタノール(420g)及びステアリン酸マグネシウム(42g)を含む錠剤顆粒を、下記のように調製した：乳糖をエタノール中のPVPの溶液により造粒し、乾燥し、ステアリン酸マグネシウム中で混合した。

【0140】

40

次に、この錠剤顆粒を、Manesty Dry Cota打錠機を使用し、実施例2及び3の錠剤コアの周りに、乾式コーティングした。実施例2の乾式コーティングされた錠剤の得られた錠剤重量は、本化合物20mgについておよそ475mgであろう。

【0141】

(腸溶性コーティング)

先に得たサブコーティングされた錠剤を、次に、同じコーティング溶液を使用し、腸溶性コーティングした：フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(1,500g)；セチルアルコール(105g)、塩化メチレン(15,000g)、イソプロパノール(15,000g)及び蒸留水(3,150g)。このコーティングは、有孔コーティングパン装置において塗布した。錠剤1kgにつき、コーティング溶液ほぼ1kgの量を塗布した。

50

【 0 1 4 2 】

本発明のいくつか特定の形状が、例示され且つ説明されているが、本発明の精神及び範囲から逸脱しない限りは、本文及び図面において詳述された本発明の様々な変更及び組合せを行うことができることは明らかであろう。例えば、構築の材料、構築の方法、具体的寸法、形状、有用性又は適用性への言及はまた、任意の様式への限定を意図せず、且つ他の材料及び寸法へ置き換えることができ、本発明の精神及び範囲内に留まっている。例えば、本明細書に説明された一般式Iの化合物は、本特許において説明された方法に従い、当業者により得ることができる。置換基又はそれらの保護された誘導体は、出発材料の一部であってよい。一部の置換基の保護基は、当業者に公知の方法により、取り除くことができ、且つ例えば、通常の有機合成の著書及び教本において容易に入手可能である。従って、添付された請求項によるものを除き、本発明は限定されることは意図されてはいない。

10

【 図 1 】

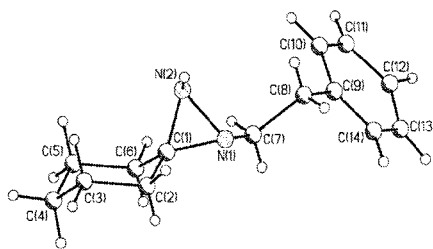
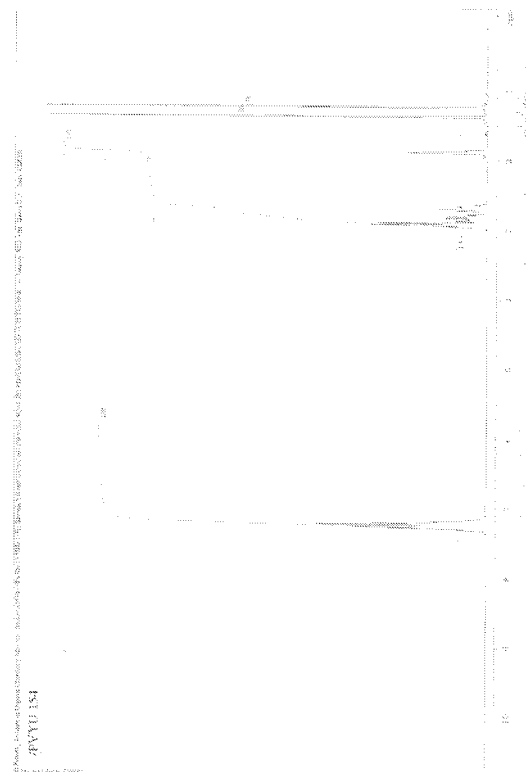
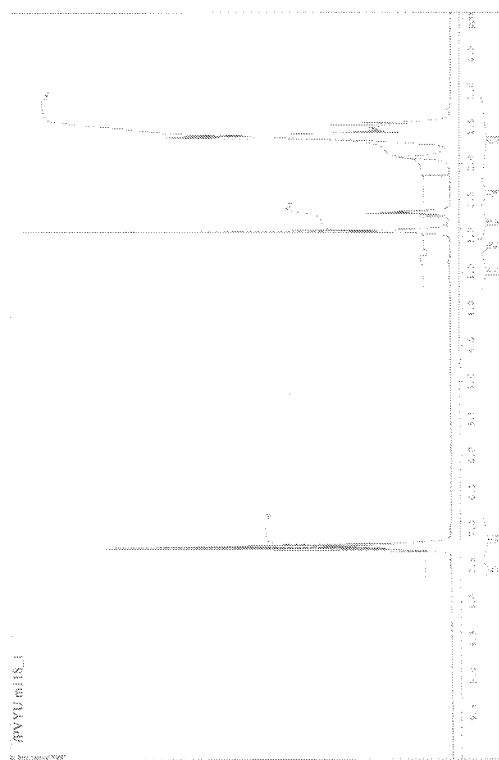


図1 実施例9の化合物のX線回折

【 図 2 】

図2 化合物7の¹H NMR-スペクトル

【図 3】

図3 化合物9の ¹H NMR-スペクトル

【手続補正書】

【提出日】平成26年10月22日(2014.10.22)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

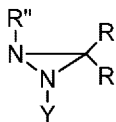
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

精神障害及び神経障害を治療するための、式Iの化合物、又はそれらの医薬として許容し得る誘導体、互変異性体、立体異性体、立体異性体混合物、多形体、プロドラッグ、代謝産物、塩若しくは溶媒和物、並びに、そのような化合物を含有する医薬組成物の使用であって、

【化 1】



(式中：

R及びR'は、互いに独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環式アルキル、ヘテロアリールアルキル、COR¹、COOR¹、CONHR¹、CON(R¹)₂、OR¹、NR¹R²、N(R¹)₂、SR¹、NR¹-SO₂-R²、NR¹-SO₂-NR²R³、NR¹-CO-NR²R³、-SO-R¹、-SO₂-R¹、-SO₂-NR¹R²、-NR¹COR²、-OCO-NR¹R²、-NR¹-COOR²、-O-COO-R¹、-CSR¹、-C(S)NR¹R²、-SR¹から選択され、

ここで、R及びR'の各員は、任意に置換されており、

R¹、R²、R³は、独立して、水素、ヒドロキシ、オキシ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環式アルキル、ヘテロアリールアルキルから選択され、ここでR¹、R²、R³の各員は、任意に置換されており、

同じ炭素に結合したR及びR'は、それらが結合した炭素と一緒に、任意に不飽和であることができる、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレンから選択された環を形成することができ、ここで言及されたシクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレンは任意に置換され、該シクロアルキレン又はヘテロシクロアルキレンは、別の環と縮合されてよく、

R及びR''又はR'及びR''は、それらが結合した炭素原子及び窒素原子と一緒に、任意に不飽和であることができるヘテロシクロアルキレン、ヘテロアリールから選択された環を形成することができ、ここで言及されたヘテロシクロアルキレン、ヘテロアリールは任意に置換され、該ヘテロシクロアルキレンは、別の環と縮合されてよく、

Yは、水素、ハロゲン又は水素の任意の同位体であり、好ましくは水素であり、

R''は、互いに独立して、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、アルキルアミノ、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環式アルキル、ヘテロアリールアルキル、COR¹、COOR¹、CONR¹R²、OR¹、-SO-R¹、-SO₂-R¹、-SO₂-NR¹R²、-C(O)O-NR¹R²、-C(S)NR¹R²から選択され、

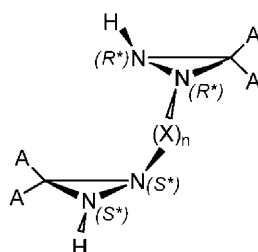
R''は、水素、フッ素又は重水素ではなく、

ここでR''の各員は、任意に置換されており、

但し、以下を条件とする：R及びR'の両方が水素又はハロアルキル基でないこと；R又はR'がアルキル基である場合、R'はシクロアルキル基でないこと；R及びR'の両方が、R¹がヒドロキシ基のCOR¹及びR¹が水素のCOOR¹でないこと；R及びR'がそれらが結合した炭素及び窒素原子と一緒に環を形成する場合、R又はR'がR¹がヒドロキシ基のCOR¹及びR¹が水素のCOOR¹でないこと。)

但し、一般式Iの化合物は、PCT/IB2011/054304、WO 2012/042502 A1に開示されたもの、すなわち下記一般式を有するメソ化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、水和物などのそれらの溶媒和物ではないことを条件とし：

【化2】



(式中、nは、2～12の整数であり、

Aは、(C1-C10)アルキル、(C2-C10)アルケニル、(C2-C10)アルキニル、アリール、(C3-C10)シクロアルキル、(C3-C10)ヘテロシクロアルキル、(C1-C10)アルコキシ、アミノ、CO₂(C1-C10)アルキル、CO(C1-C10)アルキル(アリール)、(C1-C10)アルキルアミノ、CO(C1-C10)アルキル(ヘテロアリールアリール)から選択され、ここでRは、ハロ、ヒドロキシ、オキシ、シアノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、(C1-C10)アルキル、(C2-C10)アルケニル、(C2-C10)アルキニル、(C3-C10)シクロアルキル、(C3-C10)ヘテロシクロアルキル、(C1-C10)アルコキシ、アミノ、CO₂(C1-C10)アルキル、CO(C1-C10)アルキル(アリール)、(C1-C10)アルキルアミノから選択された1個以上の置換基により任意に置換されてよいか、又は

同じ炭素に結合した2個のA置換基は、それらが結合した炭素と一緒に、ハロ、ヒドロキ

シ、シアノ、(C1-C10)アルキル、(C2-C10)アルケニル、(C2-C10)アルキニル、(C3-C10)シクロアルキル、アリールにより任意に置換され得る、(C3-C10)シクロアルキレン、(C3-C10)ヘテロシクロアルキレンから選択された環を形成することができ、

Xは、 CZ_2-Y' であり、ここでZは、独立して、H、ハロ、シアノ、任意に置換された(C1-C10)アルキル、任意に置換された(C2-C10)アルケニル、任意に置換された(C2-C10)アルキニル、任意に置換された(C3-C10)シクロアルキルから選択され、

Y' は、単結合、 CZ_2 、O、S、NH、N((C1-C10)アルキル)から選択される。)、

並びに、但し、一般式Iの化合物は、1-[2-(3,3-ジメチルジアジリジン-1-イル)エチル]-3,3-ジメチルジアジリジンではないことを条件とし、

並びに、但し、一般式Iの化合物は、R.G. Koastyanovsky、G.V. Shustov、O.G. Nabiev、S.N. Denisenko、S.A. Sukhanova、E.F. Lavretskayaの文献Khim-Pharm. J.、1986、20、671(Koastyanovsky RG、Shustov GV、Nabiev OG、Denisenko SN、Sukhanova SA、Lavretskaya E. F.、「官能基置換されたジアジリジン及びビスジアジリジンの合成及び向精神活性(Synthesis and psychotropic activity of functionally substituted diaziridines and bisdiaziridines)」、Pharm Chem J 1986、20、385-388)に説明された化合物、すなわち、1-メチルジアジリジン-3,3-ジカルボン酸3,3-ジメチル、1-メチル-3-{[(1R)-1-フェニルエチル]カルバモイル}ジアジリジン-3-カルボン酸メチル、1,6-ジアザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-5-カルボン酸メチル、N-メチル-1,6-ジアザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-5-カルボキサミド及び{2-[3,3-ビス(トリフルオロメチル)ジアジリジン-1-イル]エチル}ジメチルアザニウムクロリドではないことを条件とし、

並びに、但し、一般式Iの化合物は、C.J. Paget、及びC.S. Davisの文献、J. Med. Chem.、1964、7、626に説明された化合物、すなわち：3-ベンジル-1,3-ジメチルジアジリジン、1,3-ジメチル-3-フェニルジアジリジン、1-メチル-3-フェニルジアジリジンではないことを条件とする、前記使用。

【請求項2】

前記化合物が、医薬として許容し得る塩又は溶媒和物の形態である、請求項1記載の化合物の使用。

【請求項3】

前記医薬組成物が、1種以上の医薬として許容し得る賦形剤を更に含有する、請求項1記載の化合物の使用。

【請求項4】

前記医薬組成物が、錠剤又はカプセル剤を含む、請求項1～3記載の化合物の使用。

【請求項5】

様々な病因の精神病性障害及び精神障害の治療のための、請求項1～3記載の化合物の使用。

【請求項6】

不安症障害、適応障害、摂食障害、人格障害、気分障害、身体表現性障害、人格障害、睡眠障害、睡眠異常症、精神病性障害、摂食障害、身体表現性障害、解離性障害、性的障害、性機能障害、性同一性障害、衝動障害、気分障害、摂食障害、衝動制御障害の治療のための、請求項1～3記載の化合物の使用。

【請求項7】

急性ストレス障害、特定されない(unspecified)適応障害、不安症を伴う適応障害、抑うつ気分を伴う適応障害、行動の混乱を伴う適応障害、不安症と抑うつ気分の混合を伴う適応障害、感情と行動の混合した混乱を伴う適応障害、パニック障害の既往歴のない広場恐怖症、拒食症、神経性無食欲症、反社会的人格障害、医学的状态に起因した不安症障害、不安症障害、回避性人格障害、双極性障害、完全寛解した双極性I型障害、部分寛解した双極性I型障害、軽度双極性I型障害、中等度双極性I型障害、精神病性の特徴を伴う重度の双極性I型障害、精神病性の特徴を伴わない重度の双極性I型障害、双極性I型障害、身体醜形障害、境界性人格障害、呼吸関連睡眠障害、短期精神病性障害、神経性過食症、大麻化合物耽溺、日周期リズム睡眠障害、転換性障害、気分循環性障害、小児期障害、認

知障害、妄想性障害、依存性人格障害、離人性障害、様々な病因のうつ病、特にメランコリー型うつ病、治療抵抗性うつ病、重度うつ病、及び精神病性うつ病、解離性健忘、解離性障害、解離性遁走、解離性同一性障害、性交疼痛症、睡眠異常症、別の障害に関連した睡眠異常症、気分変調性障害、摂食障害、露出症、医学的状态に起因する女性性交疼痛症、医学的状态に起因する女性の性的欲求低下障害、女性オルガスム障害、女性性的興奮障害、フェチシズム、摩擦愛好症、青年期又は成人の性同一性障害、小児の性同一性障害、性同一性障害、全般性不安障害、演技性人格障害、性的欲求低下障害、心気症、衝動制御障害、不眠症、別の障害に関連した不眠症、間欠性爆発性障害、窃盗癖、不安定又は悲嘆気分、完全寛解の大うつ病性障害、部分寛解の大うつ病性障害、医学的状态に起因した男性の性交疼痛症、男性の勃起障害、医学的状态に起因した男性の勃起障害、医学的状态に起因した男性の性的欲求低下障害、男性オルガスム障害、医学的状态に起因した気分障害、自己愛性人格障害、発作性睡眠、悪夢障害、強迫性障害、強迫性人格障害、医学的状态に起因したその他の女性の性機能障害、医学的状态に起因したその他の男性の性機能障害、心理的因子及び医学的状态の両方に関連した疼痛性障害、心理的特徴に関連した疼痛性障害、広場恐怖症を伴うパニック障害、広場恐怖症を伴わないパニック障害、パラノイア様人格障害、性的倒錯、パラソムニア、病的賭博、小児性愛、人格障害、外傷後ストレス障害、早漏、月経前うつ病、原発性過眠症、原発性不眠症、様々な病因の精神病、特にアルコール精神病、循環精神病、退行期精神病、認知症に関連した精神病、アルツハイマー病に関連した精神病、器質性脳障害に関連した精神病、及び薬剤誘発性精神病、妄想を伴う医学的状态に起因した精神病性障害、幻覚を伴う医学的状态に起因した精神病性障害、放火狂、統合失調性感情障害、分裂病質人格障害、緊張型統合失調症、破瓜型統合失調症、妄想型統合失調症、残遺型統合失調症、鑑別不能型統合失調症、統合失調症様障害、統合失調症性人格障害、性嫌悪障害、性的障害、性機能障害、性的マゾヒズム、性的サディズム、共有精神病性障害、過眠症型の医学的状态に起因した睡眠障害、不眠症型の医学的状态に起因した睡眠障害、混合型の医学的状态に起因した睡眠障害、パラソムニア型の医学的状态に起因した睡眠障害、夜驚症、夢中遊行症、対人恐怖症、身体化障害、身体表現性障害、特定恐怖症、物質関連障害、服装倒錯性フェチシズム、抜毛癖、鑑別不能型身体表現性障害、自殺念慮、意欲なし(unmotivation)、膣痙、窃視症の治療のための、請求項1～3記載の化合物の使用。

【請求項8】

様々な病因のうつ病、特にメランコリー型うつ病、治療抵抗性うつ病、重度うつ病、及び精神病性うつ病の治療のための、請求項1～3記載の化合物の使用。

【請求項9】

様々な病因の精神病、特にアルコール精神病、循環精神病、退行期精神病、認知症に関連した精神病、アルツハイマー病に関連した精神病、器質性脳障害に関連した精神病、及び薬剤誘発性精神病の治療のための、請求項1～3記載の化合物の使用。

【請求項10】

様々な病因の神経障害の治療のための、請求項1～3記載の化合物の使用。

【請求項11】

重量感覚喪失、後天性てんかん様失語症、急性播種性脳脊髄炎、副腎白質ジストロフィー、脳梁無発育、失認症、アイカルディ症候群、静坐不能、アレキサンダー病、エイリアンハンド症候群、対側知覚症、アルパース病、交互性片麻痺、筋萎縮性側索硬化症、無脳症、アンジェルマン症候群、血管腫症、無酸素症、失語症、失行症、クモ膜嚢胞、クモ膜炎、アーノルド・キアリ奇形、動静脈奇形、毛細血管拡張性運動失調、注意欠陥多動性障害、聴覚処理障害、自律神経機能障害、背痛、バッテン病、ベーチェット病、ベル麻痺、良性本態性眼瞼けいれん、良性頭蓋内高血圧、両側性前頭頭頂多少脳回、ビンスワングー病、眼瞼けいれん、ブロッホ・サルツバーガー症候群、腕神経叢損傷、脳膿瘍、脳傷害、脳損傷、脳腫瘍、ブラウン・セカール症候群、キャナバン病、手根管症候群、カウザルギー、中枢性疼痛症候群、中心性橋髄鞘融解症、中心核ミオパシー、頭部障害、脳動脈瘤、脳動脈硬化症、脳萎縮症、脳性巨人症、脳性麻痺、脳血管炎、頸部脊髄狭窄、シャルコー

・マリー・ツース病、キアリ奇形、舞蹈病、慢性疲労症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)、慢性疼痛、コフィン・ローリー症候群、昏睡、複合性局所疼痛症候群、圧迫性ニューロパシー、先天性顔面神経対麻痺、大脳皮質基底核変性症、頭部動脈炎、頭蓋骨癒合症、クロイツフェルト・ヤコブ病、累積外傷性障害、クッシング症候群、巨大細胞性封入体症(CIBD)、サイトメガロウイルス感染症、ダンディ・ウォーカー症候群、ドーソン病、ドゥモルシエ症候群、デジェリン・クルムプケ麻痺、デジェリン・ソッタス病、睡眠相後退症候群、認知症、皮膚筋炎、発達性協調運動障害、糖尿病性ニューロパチー、広汎性硬化症、ドラベ症候群、自律神経異常症、計算力障害、書字障害、失読症、失調症、エンプティセラ症候群、脳炎、脳瘤、脳三叉神経領域血管腫症、遺糞症、てんかん、エルブ麻痺、肢端紅痛症、本態性振戦、ファブリー病、ファール病、失神、家族性痙性麻痺、熱性発作、フィッシャー症候群、フリードライヒ運動失調、線維筋痛、フォヴィーユ症候群、ゴーシェ病、ゲルストマン症候群、巨細胞性動脈炎、巨細胞性封入体病、グロボイド細胞大脳白質萎縮症、異所性灰白質、ギランバレー症候群、HTLV-1関連脊髄症、ハレルフォルデン・スパッツ病、頭部外傷、頭痛、片側顔面けいれん、遺伝性痙性対麻痺、遺伝性多発神経炎性失調、耳帯状疱疹、帯状疱疹、平山症候群、全前脳症、ハンチントン舞蹈病、水無脳症、水頭症、副腎皮質機能亢進症、低酸素症、免疫媒介性脳脊髄炎、封入体性筋炎、色素失調症、乳児型フィタン酸蓄積症、乳児レフス病、點頭てんかん、炎症ミオパシー、頭蓋内嚢胞、頭蓋内高血圧、ジュベール症候群、カラク症候群、キーンズ・セイアー症候群、ケネディ病、キンスブルン症候群、クリッペル・ファイル症候群、クラッペ病、クーゲルバーグ・ウェランダー病、クーラー病、ラフォラ病、ランバート・イトン筋無力症候群、ランドー・クレフナー症候群、外側髄症(ワレンベルグ)症候群、学習障害、リー病、レノックス・ガストー症候群、レッシュ・ナイハン症候群、大脳白質萎縮症、レヴィー小体認知症、脳回欠損、閉じ込め症候群、ルー・ゲーリック病、腰部椎間板症、腰部脊柱管狭窄症、ライム病、マチャド・ジョセフ病、巨大脳髄症、大視症、巨大脳症、メルカーソン・ローゼンタール症候群、メニエール病、髄膜炎、メンケス病、異染性白質萎縮症、小頭症、小視症、片頭痛、ミラーフィッシャー症候群、微細脳卒中(一過性虚血発作)、音恐怖症(misophonía)、ミトコンドリアミオパシー、メビウス症候群、単肢筋萎縮症、運動ニューロン疾患、運動能力障害、モヤモヤ病、ムコ多糖症、多発梗塞性認知症、多病巣性運動ニューロパチー、多発性硬化症、多系統萎縮症、筋ジストロフィー、筋痛性脳脊髄炎、重症筋無力症、髄鞘破壊性びまん性硬化症、幼児のミオクロヌス脳症、ミオクロヌス、ミオパシー、筋細管性ミオパシー、先天性筋硬直症、発作性睡眠、神経線維腫症、神経遮断薬性悪性症候群、AIDSの神経学的兆候、狼瘡の神経学的後遺症、神経ミオトニー、神経セロイドリポフスチン症、神経細胞移動障害、ニーマン・ピック病、非24時間睡眠覚醒症候群、非言語的学習障害、オサリバン・マクレオド症候群、後頭神経痛、潜在性脊椎閉鎖不全、大田原症候群、オリブ橋小脳萎縮症、眼球クロヌス・ミオクロヌス症候群、視神経炎、起立性低血圧症、使い過ぎ症候群、反復視、知覚異常、パーキンソン病、先天性パラミオトニア、傍腫瘍性障害、発作(paroxysmal attack)、パリー・ロンベルク症候群、ペリツェウス・メルツバッハー病、周期性四肢麻痺、末梢性ニューロパチー、持続性植物状態、広汎性発達障害、光くしゃみ反射、フィタン酸蓄積症、ピック病、圧迫神経(pinched nerve)、下垂体腫瘍、ポリオ、多矮小脳回症、多発性筋炎、穿孔脳症、ポリオ後症候群、疱疹後神経痛(PHN)、感染後脳脊髄炎、起立性低血圧、プラダー・ヴィリ症候群、原発性側索硬化症、プリオン病、進行性顔面片側萎縮症、進行性多病巣性白質脳症、進行性核上麻痺、偽脳腫瘍、狂犬病、I型ラムゼイ・ハント症候群、II型ラムゼイ・ハント症候群、III型ラムゼイ・ハント症候群、ラスムッセン脳炎、反射性神経血管ジストロフィー、レフサム病、反復運動過多損傷、下肢静止不能症候群、レトロウイルス-関連脊髄症、レット症候群、ライエ症候群、律動性運動障害、ロンベルグ症候群、聖ヴィトス舞蹈病、サンドホフ病、統合失調症、シルダー病、裂脳症、感覚統合障害、中隔視神経異形成症、乳幼児揺さぶられ症候群、帯状疱疹、シャイ・ドレーガー症候群、シェーグレン症候群、睡眠時無呼吸、睡眠病、スナチエーション(snatiation)、ソトス症候群、痙性、脊椎披裂、脊髄損傷、脊髄腫瘍、脊髄性筋萎縮症、脊髄小脳失調、スティール・リチ

ャードソン・オルスゼフスキー症候群、スティッフ・パーソン症候群、脳卒中、スタージ・ウェーバー症候群、亜急性硬化性全脳炎、皮質下動脈硬化性脳症、表在性シデローシス、シデナム舞蹈病、失神、共感覚、脊髄空洞症、足根管症候群、遅発性異常運動症、遅発性ディスフレニア、ターロブ嚢胞、テイ・サックス病、側頭動脈炎、破傷風、脊髄係留症候群、トムゼン病、胸郭出口症候群、疼痛性チック、トッド麻痺、トゥレット症候群、中毒性脳症、一過性虚血発作、伝達性海綿状脳症、横断性脊髄炎、外傷性脳損傷、振戦、三叉神経痛、熱帯性痙攣不全対麻痺、トリパノソーマ症、結節硬化症、ヒッペル・リンドウ病(VHL)、ビリウス脳脊髄炎(VE)、ワレンベルク症状群、ウェルドニツヒ・ホフマン病、ウェスト症候群、むち打ち症、ウィリアムズ症候群、ウィルソン病、ツェルヴェーガー症候群の治療のための、請求項1～3記載の化合物の使用。

【請求項12】

AIDSの神経学的兆候の治療のための、請求項1～3記載の化合物の使用。

【請求項13】

アルツハイマー病に関連した精神病の治療のための、請求項1～3記載の化合物の使用。

【請求項14】

パーキンソン病の治療のための、請求項1～3記載の化合物の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

本発明はまた、不安障害、適応障害、摂食障害、人格障害、気分障害、身体表現性障害、人格障害、睡眠障害、睡眠異常症、精神病性障害、摂食障害、身体表現性障害、解離性障害、性的障害、性機能障害、性同一性障害、衝動障害、身体表現性障害、気分障害、摂食障害、衝動制御障害を含む、様々な病因の精神病性障害及び精神障害に関する。式Iの化合物はまた、急性ストレス障害、特定されない(unspecified)適応障害、不安症を伴う適応障害、抑うつ気分を伴う適応障害、行動の混乱を伴う適応障害、不安症と抑うつ気分の混合を伴う適応障害、感情と行動の混合した混乱を伴う適応障害、パニック障害の既往歴のない広場恐怖症、拒食症、神経性無食欲症、反社会的な人格障害、医学的状态に起因した不安症障害、不安症障害、回避性人格障害、双極性障害、完全寛解した双極性I型障害、部分寛解した双極性I型障害、軽度双極性I型障害、中等度双極性I型障害、精神病性の特徴を伴う重度の双極性I型障害、精神病性の特徴を伴わない重度の双極性I型障害、双極性I型障害、身体醜形障害、境界性人格障害、呼吸関連睡眠障害、短期精神病性障害、神経性過食症、大麻化合物耽溺、日周期リズム睡眠障害、転換性障害、気分循環性障害、小児期障害、認知障害、妄想性障害、依存性人格障害、離人性障害、様々な病因のうつ病、特にメランコリー型うつ病、治療抵抗性うつ病、重度うつ病、及び精神病性うつ病、解離性健忘、解離性障害、解離性遁走、解離性同一性障害、性交疼痛症、睡眠異常症、別の障害に関連した睡眠異常症、気分変動性障害、摂食障害、露出症、医学的状态に起因する女性性交疼痛症、医学的状态に起因する女性の性的欲求低下障害、女性オルガスム障害、女性性的興奮障害、フェチシズム、摩擦愛好症、青年期又は成人の性同一性障害、小児の性同一性障害、性同一性障害、全般性不安障害、演技性人格障害、性的欲求低下障害、心気症、衝動制御障害、不眠症、別の障害に関連した不眠症、間欠性爆発性障害、窃盗癖、不安定又は悲嘆気分、完全寛解の大うつ病性障害、部分寛解の大うつ病性障害、医学的状态に起因した男性の性交疼痛症、男性の勃起障害、医学的状态に起因した男性の勃起障害、医学的状态に起因した男性の性的欲求低下障害、男性オルガスム障害、医学的状态に起因した気分障害、自己愛性人格障害、発作性睡眠、悪夢障害、強迫性障害、強迫性人格障害、医学的状态に起因したその他の女性の性機能障害、医学的状态に起因したその他の男性の性機能障害、心理的因子及び医学的状态の両方に関連した疼痛性障害、心理的特徴に関連した疼痛性障害、広場恐怖症を伴うパニック障害、広場恐怖症を伴わないパニック障害

、パラノイア様人格障害、性的倒錯、パラソムニア、病的賭博、小児性愛、人格障害、外傷後ストレス障害、早漏、月経前うつ病、原発性過眠症、原発性不眠症、様々な病因の精神病、特にアルコール精神病、循環精神病、退行期精神病、認知症に関連した精神病、アルツハイマー病に関連した精神病、器質性脳障害に関連した精神病、及び薬剤誘発性精神病、妄想を伴う医学的状态に起因した精神病性障害、幻覚を伴う医学的状态に起因した精神病性障害、放火狂、統合失調性感情障害、分裂病質人格障害、緊張型統合失調症、破瓜型統合失調症、妄想型統合失調症、残遺型統合失調症、鑑別不能型統合失調症、統合失調症様障害、統合失調症性人格障害、性嫌悪障害、性的障害、性機能障害、性的マゾヒズム、性的サディズム、共有精神病性障害、過眠症型の医学的状态に起因した睡眠障害、不眠症型の医学的状态に起因した睡眠障害、混合型の医学的状态に起因した睡眠障害、パラソムニア型の医学的状态に起因した睡眠障害、夜驚症、夢中遊行症、対人恐怖症、身体化障害、身体表現性障害、特定恐怖症、物質関連障害、服装倒錯性フェチシズム、抜毛癖、鑑別不能型身体表現性障害、自殺念慮、自殺、意欲なし(unmotivation)、膣瘻、窃視症の治療にも使用することができる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2013/050681

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D229/02	A61K9/00	A61K9/28
A61K31/4188	C07D471/10	C07D487/04
A61P25/00		
A61K9/48	A61K31/396	
C07D487/10	C07D491/107	
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)		
C07D A61K		
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)		
EP0-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2012/042502 A1 (PHARMDISCOVERY LLP [GB]; PETUKHOVA VERA YUR EVNA [RU]; NOVAKOVSIIY VLA) 5 April 2012 (2012-04-05) cited in the application the whole document ----- -/--	1-14
☒ 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		Date of mailing of the international search report
5 July 2013		09/08/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kollmannsberger, M

3

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2013/050681

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOSTOYANOVSKII R G, SHUSTOV G V, NABIEV O G, DENISENKO S N, SUKHANOVA S A, LAVRETSKAYA E F: "Synthesis and psychotropic activity of functionally substituted diaziridines and bisdiaziridines", PHARMACEUTICAL CHEMISTRY JOURNAL, vol. 20, no. 6, June 1986 (1986-06), pages 385-388, XP002700150, Springer New York LLC ISSN: 0091-150X cited in the application the whole document	1-14
X	----- PROKOPOV A A ET AL: "Experimental evaluation of bioavailability of tetramezine from tablets", PHARMACEUTICAL CHEMISTRY JOURNAL 200609 US, vol. 40, no. 9, September 2006 (2006-09), pages 463-464, XP002700151, ISSN: 0091-150X the whole document	1-14
X	----- KAMUF ET AL: "Stereodynamics of tetramezine", CHIRALITY, WILEY-LISS, NEW YORK, US, vol. 23, no. 2, 1 February 2011 (2011-02-01), pages 113-117, XP009154973, ISSN: 0899-0042 [retrieved on 2010-09-15] the whole document	1-14
X	----- CHARLES J. PAGET ET AL: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 7, no. 5, 1 September 1964 (1964-09-01), pages 626-628, XP055069240, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm00335a012 cited in the application the whole document	1-14
X	----- R.G. KOSTYANOVSKY ET AL: "Asymmetrical nonbridgehead nitrogen-XXIII", TETRAHEDRON, vol. 38, no. 7, 1 January 1982 (1982-01-01), pages 949-960, XP055069413, ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/0040-4020(82)85074-6 compounds 2i, 5a-e and other salts described in the document	2
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2013/050681

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	G.V. SHUSTOV ET AL: "Asymmetric nitrogen-35", TETRAHEDRON, vol. 40, no. 11, 1 January 1984 (1984-01-01), pages 2151-2159, XP055069414, ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/S0040-4020(01)88458-1 compound 4 -----	2
X	ERNST SCHMITZ ET AL: "Diaziridine, II. Synthese von Diaziridinen und ihre Überführung in Alkylhydrazine", CHEMISCHE BERICHTE, vol. 95, no. 3, 1 March 1962 (1962-03-01), pages 680-687, XP055069409, ISSN: 0009-2940, DOI: 10.1002/cber.19620950317 page 686; compounds 1a-0xalat -----	2
X	DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1977, KOSTYANOVSKI, R. G. ET AL: "Complete separation of enantiomeric diaziridines", XP002700152, retrieved from STN Database accession no. 1977:423109 abstract compounds with RN 63013-69-4, 3039-44-1, 63039-45-2, 63087-53-6, 63087-55-8 -----	2
X	DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1977, SHUSTOV, G. V. ET AL: "Asymmetric nitrogen. Part 51. Synthesis and optical activity of 1,6-diazabicyclo[3.1.0]hexane-5-carboxylic acid and its derivatives", XP002700153, retrieved from STN Database accession no. 1987:617514 abstract compounds with RN 111265-48-6, 111319-15-4, 111319-16-5, 111319-17-6, 111319-18-7 -----	2

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2013/050681

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012042502 A1	05-04-2012	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
C O 7 D 229/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	C O 7 D 229/02	

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

- (71)出願人 514207980
アレクサンドル ブイ. シェプトソブ
ロシア連邦 1 4 2 2 0 3 モスクワ セルプホブ ノバヤ ストル. 2 2 アプト. 2 2
- (71)出願人 514207991
ブライドイミル ブイ. ノバコブスキイ
ロシア連邦 1 9 4 3 5 6 スト. ベテルスブルグ ブルド1 アサフイエバ ストル. 7 ア
プト. 1 3 6
- (71)出願人 514208002
ブライドイミル ブラドイミロビク クズネトソブ
ロシア連邦 1 4 0 5 3 1 モスクワ ルクホブイトスキイ アレア ガゾプロボドスク ドルミ
トルイ サラトブスカヤ ストル. 1 5 アパルト. 1
- (74)代理人 100097456
弁理士 石川 徹
- (72)発明者 ニナ エヌ. マクホバ
ロシア連邦 1 0 9 6 5 1 モスクワ パタイスキイ プロエズド5 アプト. 1 8 8
- (72)発明者 ベラ ワイ. ペトウクホバ
ロシア連邦 1 2 7 4 8 6 モスクワ ベスクドニコブスキイ ブルブ. 5 7-1 アプト. 1 0
- (72)発明者 アレクサンドル ブイ. シェプトソブ
ロシア連邦 1 4 2 2 0 3 モスクワ セルプホブ ノバヤ ストル. 2 2 アプト. 2 2
- (72)発明者 ブライドイミル ブイ. ノバコブスキイ
ロシア連邦 1 9 4 3 5 6 スト. ベテルスブルグ ブルド1 アサフイエバ ストル. 7 ア

プト. 1 3 6

(72)発明者 ブライドイミル ブラドイミロビク クズネットソブ

ロシア連邦 1 4 0 5 3 1 モスクワ ルクホブイトスクイ アレア ガゾプロボドスク ドルミ

トルイ サラトブスカヤ ストル. 1 5 アパルト. 1

Fターム(参考) 4C076 AA37 AA53 BB01 CC01 FF01

4C086 AA01 AA02 BC99 MA01 MA04 MA35 MA37 MA52 NA14 ZA01

ZA03 ZA05 ZA06 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZA81 ZA94

ZC39